

**Beschreibung der Entwicklung integrativer Leistungen
des autonomen Nervensystems anhand
zeitlicher Korrelationen in fetalen Herzfrequenzmustern**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Ulrike Wallwitz

geboren am 21.10.1987 in Jena

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Dirk Hoyer, Jena**
- 2. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Jena**
- 3. Prof. Dr. Peter van Leeuwen, Bochum**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.07.2012

Für Philipp, ohne den diese Arbeit nie entstanden wäre.

Abkürzungsverzeichnis

1F	ruhiger fetaler Schlafzustand
2F	aktiver fetaler Schlafzustand
AKF	Autokorrelationsfunktion
CTG	<i>cardiotocography</i> , Kardiotokografie
EKG	Elektrokardiografie, Elektrokardiogramm
FFT	<i>fast Fourier transformation</i> , schnelle Fouriertransformation
fEKG	fetale Elektrokardiografie, fetales Elektrokardiogramm
fHRP	<i>heart rate pattern</i> , Herzfrequenzmuster
fMKG	fetale Magnetokardiografie, fetales Magnetokardiogramm
GA	Gestationsalter
HF	<i>high frequency</i> , Leistung im Frequenzbereich 0,4-1,7 Hz (in ms^2)
HRV	<i>heart rate variability</i> , Herzfrequenzvariabilität
Hz	Hertz
IUGR	<i>intrauterine growth retardation</i> , intrauterine Wachstumsretardierung
LF	<i>low frequency</i> , Leistung im Frequenzbereich 0,08-0,2 Hz (in ms^2)
min	Minute(n)
MKG	Magnetokardiografie, Magnetokardiogramm
ms	Millisekunde(n)
NN(-Intervall)	zeitlicher Abstand zwischen zwei regelhaften R-Zacken im EKG oder MKG (Voraussetzung: Sinusrhythmus)
r	Korrelationskoeffizient (Werte zwischen -1 und 1)

RMSSD	<i>root mean square of successive differences</i> , Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung aufeinander folgender NN-Intervalle (in ms)
RR(-Intervall)	Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG oder MKG
s	Sekunde(n)
SDNN	<i>standard deviation of normal-to-normal beat intervals</i> , Standardabweichung der NN-Intervallverteilung (in ms)
SpM	Schläge pro Minute
SQUID	<i>superconducting quantum interference device</i> , supraleitende Quanteninterferenzeinheit
SSW	Schwangerschaftswoche post menstruationem
τ	Korrelationstiefe (in s)
T	Tesla
VLF	<i>very low frequency</i> , Leistung im Frequenzbereich 0,02-0,08 Hz (in ms^2)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	6
Zusammenfassung	9
Dissertation	11
1. Einleitung.....	11
1.1 Funktion und Entwicklung des autonomen Nervensystems	12
1.1.1 Anatomische Grundlagen.....	12
1.1.2 Regulationsebenen des autonomen Nervensystems	15
1.1.3 Embryologie und funktionelle Reifung des ANS.....	18
1.2 Beurteilung und physiologische Reifung fetaler Herzfrequenzmuster	20
1.2.1 Die Beurteilung fetaler Herzfrequenzmuster in der Geburtshilfe	20
1.2.2 Reifungsbedingte Veränderungen fetaler Herzfrequenzmuster	21
1.2.3 Die Entwicklung fetaler Verhaltenszustände	23
1.3 Die fetale Herzfrequenzvariabilität und ihre Einflussfaktoren	26
1.3.1 Physiologische Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität.....	26
1.3.2 Fetale Magnetokardiografie	28
1.3.3 Lineare Analysemethoden zur fetalen HRV-Bestimmung	30
1.3.4 Alters- und verhaltensabhängige Änderungen der fetalen HRV	34
2. Ziele der Arbeit.....	36
3. Methodik	38
3.1 Probanden	38
3.2 Datengewinnung	39
3.3 Klassifikation ruhiger und aktiver Herzfrequenzmuster	41
3.4 Signalanalyse.....	43
3.4.1 Berechnung der Zeitverlaufskurven klassischer HRV-Parameter	43

3.4.2 Berechnung der Autokorrelationsfunktion	44
3.4.3 Berechnung der AKF-Parameter.....	47
3.5 Statistische Auswertung.....	50
3.5.1 Lineare Regression zur Bestimmung der Reifeabhängigkeit	50
3.5.2 Nichtparametrischer Vergleich verschiedener Altersgruppen	50
3.5.3 Nichtparametrischer Vergleich der Aktivitätszustände	51
3.6 Grafische Darstellung der Ergebnisse	52
3.6.1 Gegenüberstellung gemittelter Autokorrelationsfunktionen.....	52
3.6.2 Erstellung von Boxplotdiagrammen	53
4. Ergebnisse.....	55
4.1 Entwicklung zeitlicher Korrelationen im RR-Signal	55
4.1.1 Verhaltensunabhängige Reifung.....	55
4.1.2 Verhaltensabhängige Reifung.....	56
4.2 Entwicklung zeitlicher Korrelationen im RMSSD-Zeitverlauf.....	58
4.2.1 Verhaltensunabhängige Reifung.....	58
4.2.2 Verhaltensabhängige Reifung.....	60
4.3 Entwicklung zeitlicher Korrelationen im SDNN-Zeitverlauf.....	61
4.3.1 Verhaltensunabhängige Reifung.....	61
4.3.2 Verhaltensabhängige Reifung.....	63
5. Diskussion.....	65
5.1 Alters- und verhaltensabhängige Entwicklung des RR-Signals.....	66
5.2 Die Entwicklung autonomer Aktivierungsmuster	68
5.2.1 Interpretation der Parameterzeitverläufe.....	68
5.2.2 Altersabhängige Entwicklung der autonomen Aktivierungsmuster	69
5.2.3 Verhaltensabhängige Entwicklung der autonomen Aktivierungsmuster	71

5.3 Methodendiskussion	72
5.4 Grenzen der Arbeit.....	74
6. Schlussfolgerungen	77
7. Literaturverzeichnis	79
8. Anhang.....	84
8.1 Studienunterlagen.....	84
8.1.1 Probandeninformation.....	84
8.1.2 Einverständniserklärung.....	86
8.1.3 Untersuchungsprotokoll (CRF).....	87
8.2 Ergebnisse der linearen Regression	95
8.2.1 Ergebnisse der 30-minütigen Ausgangsdatensätze	95
8.2.2 Ergebnisse der 10-minütigen Datensätze	96
Lebenslauf	98
Danksagung	99
Ehrenwörtliche Erklärung	100

Zusammenfassung

Im Rahmen der pränatalen Entwicklung kommt es durch die Heranreifung komplexer autonomer Regelkreise zur Herausbildung integrativer Leistungen des autonomen Nervensystems (ANS), die eine Anpassung vegetativer Funktionen an das Verhalten des Fetus ermöglichen. Dies äußert sich unter anderem in der verbesserten funktionellen Koordination von körperlicher Aktivität und Herzfrequenzregulation, welche sich in einer zunehmenden Synchronisation von fetalen Körperbewegungen und Herzfrequenzanstiegen widerspiegelt und nach der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) zur Ausbildung der von Nijhuis et al. beschriebenen, integrativen Verhaltenszustände führt. Zudem bilden sich durch die fortschreitende funktionelle Kopplung von Herzfrequenz-, Atem- und Blutdruckregulation charakteristische autonome Rhythmen im Herzfrequenzsignal heraus, die sich mithilfe der fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (HRV-Analyse) bestimmen lassen. Die Untersuchung fetaler Herzfrequenzmuster erlaubt somit Rückschlüsse auf die funktionelle Reifung des ANS und stellt eine von wenigen nicht-invasiven Methoden zur Beurteilung der pränatalen neurologischen Entwicklung dar.

Ziel dieser Arbeit war es, die Entwicklung integrativer Funktionen des ANS anhand der zeitlichen Korrelationen in fetalen Herzfrequenzmustern zu beschreiben. Dazu wurden durch fetale Magnetokardiografie 30-minütige Herzfrequenzkurven von 114 gesunden Feten zwischen der 22. und 41. SSW aufgezeichnet. Unter der Annahme, dass die zunehmende integrative Leistung des ANS zur Herausbildung zeitlicher Abhängigkeiten sowohl im Herzfrequenzsignal als auch in den Verlaufsmustern sympathischer und vagaler Aktivierung führt, wurden mithilfe der Autokorrelationsfunktion die zeitlichen Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal und in den Verlaufskurven klassischer HRV-Parameter bestimmt sowie auf alters- und verhaltensabhängige Veränderungen untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte durch lineare Regression sowie durch den nicht-parametrischen Vergleich verschiedener Altersgruppen und Verhaltenszustände mithilfe des Mann-Whitney-Tests.

Es konnte gezeigt werden, dass die Heranreifung komplexer integrativer Regelkreise im Verlauf der funktionellen ANS-Reifung sowohl im fetalen

Herzfrequenzsignal als auch in den autonomen Aktivierungsmustern zur Herausbildung zeitlicher Korrelationen führt, welche sich mit fortschreitendem Gestationsalter über zunehmende Zeithorizonte erstrecken und sich im Rahmen der sich herausbildenden fetalen Verhaltenszustände differenzieren. Die Entwicklung zeitlicher Abhängigkeiten über kürzere Zeithorizonte (0-20 s) erfolgt dabei insbesondere im Zeitraum zwischen der 22. und der 32. SSW, der von besonderer Bedeutung für die Reifung des ANS zu sein scheint. Die Zunahme der zeitlichen Korrelationen über längere Zeithorizonte (75-300 s) beginnt hingegen etwas später und lässt sich nur in aktiven Verhaltenszuständen beobachten, so dass sie vermutlich die Herausbildung höherer integrativer Regelkreise widerspiegelt, die eine Anpassung der Herzfrequenz an die körperliche Aktivität des Fetus ermöglichen.

Bezüglich der fetalen Verhaltenszustände konnte gezeigt werden, dass sich ruhiger und aktiver Schlaf in erster Linie hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch den sympathischen Zweig des ANS unterscheiden und dass der Einfluss des Sympathikus auf die fetale Herzfrequenzmodulation in aktiven Verhaltenszuständen reifungsbedingt zunimmt. Zudem bestehen zwischen dem aktiven und ruhigen Schlafzustand Unterschiede bezüglich der Dynamik ihrer Entwicklung: Während sich die Herzfrequenzmuster des aktiven Schlafs im untersuchten Schwangerschaftszeitraum kontinuierlich weiterentwickelten, schienen sich der ruhige Schlaf und das dazugehörige Herzfrequenzmuster erst ab der 33. SSW deutlich herauszubilden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern die bisherigen Vorstellungen von der Heranreifung der autonomen Herzfrequenzregulation und der Entwicklung der fetalen Verhaltenszustände. Die Bestimmung zeitlicher Korrelationen erwies sich als geeignete Methode zur Beschreibung der funktionellen ANS-Reifung und liefert neue Hinweise auf die Herausbildung integrativen Verhaltens in der Pränatalzeit. Die Kombination der eingeführten Methodik mit anderen Analyseverfahren, wie der Bestimmung von HRV-Komplexitätsmaßen, und ihre Anwendung auf bestimmte Risikopopulationen (z. B. wachstumsretardierte oder mit Betamethason behandelte Feten) könnten zu einem besseren Verständnis der intrauterinen neurologischen Entwicklung und ihrer Beeinflussung durch pathologische und iatrogene Faktoren führen und somit zur Weiterentwicklung der Pränatalmedizin beitragen.

1. Einleitung

Trotz der enormen Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik in den vergangenen Jahrzehnten gibt es bislang nur wenige Methoden zur funktionellen Beurteilung des heranreifenden fetalen Nervensystems. Die Einführung neuer Untersuchungsmethoden, die eine – derzeit noch nicht sicher mögliche – Einschätzung des neurologischen Entwicklungsstands bereits vor der Geburt gewährleisten, wäre jedoch im klinischen Alltag, z. B. bei der Abschätzung des Frühgeburtsrisikos oder für die Differenzierung zwischen vorbestehenden und perinatal aufgetretenen Hirnschädigungen bei Geburtskomplikationen, von großem Nutzen. Zudem könnte ein besseres Verständnis der pränatalen peripher- und zentralnervösen Reifung und ihrer Einflussfaktoren dazu beitragen, die Auswirkungen pathologischer Zustände wie z. B. einer intrauterinen Wachstumsretardierung, aber auch den Effekt therapeutischer Maßnahmen, z. B. der Lungenreifeinduktion durch Beta-methason, auf die neurologische Entwicklung des Fetus zu evaluieren.

Eine Möglichkeit zur nicht-invasiven, funktionellen Beurteilung des fetalen Nervensystems besteht in der Untersuchung fetaler Herzfrequenzmuster. Da im Rahmen der Heranreifung des autonomen Nervensystems (ANS) eine zunehmende Integration zwischen der Herzfrequenz und der körperlichen Aktivität des Fetus stattfindet, bilden sich im fetalen Herzfrequenzsignal zeitliche Muster und Rhythmen heraus, die Rückschlüsse auf die Funktion und den Reifegrad autonomer Regelkreise erlauben. Die Untersuchung dieser Muster und ihrer Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter und den fetalen Verhaltenszuständen, z. B. mithilfe der fetalen Herzfrequenzvariabilitätsanalyse, stellt eine geeignete Methode zur Beschreibung der pränatalen neurologischen Reifung dar und könnte langfristig die Einführung neuer Analyseverfahren ermöglichen, mit denen sich der Entwicklungsstand des fetalen Nervensystems präziser einschätzen ließe.

Ziel dieser Arbeit ist die explorative Anwendung einer neuen Analyse-methode, die auf der Bestimmung der zeitlichen Korrelationen in fetalen Herzfrequenzmustern beruht, zur Beschreibung der funktionellen Reifung des autonomen Nervensystems und seiner integrativen Leistungen.

1.1 Funktion und Entwicklung des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem wird auch als vegetatives oder viszerales Nervensystem bezeichnet und ist im menschlichen Körper ubiquitär vorhanden. Indem es den Herzmuskel, endo- und exokrine Drüsen sowie die glatte Muskulatur der inneren Organe und der Blutgefäße innerviert, steuert es lebenswichtige Funktionen – unter anderem die Atmung, den Kreislauf, die Aufrechterhaltung der Körpertemperatur und die Verdauung (Trepel 2008). Die Regulation der dafür notwendigen Vorgänge erfolgt in der Regel unwillkürlich und entzieht sich nahezu vollständig dem Bewusstsein (ebd.).

Eine besondere Leistung des ANS besteht in der Integration zahlreicher Informationen aus dem Körperinneren und dem zentralen Nervensystem. Sie bildet die Voraussetzung für die funktionelle Koordination der verschiedenen Organsysteme und ermöglicht sowohl die Aufrechterhaltung der körpereigenen Homöostase als auch die schnelle Anpassung des Organismus an wechselnde Umweltbedingungen, Verhaltenszustände und physische oder psychische Belastungssituationen (Axelrod et al. 2006, Trepel 2008). Die Herausbildung dieser integrativen Leistungen im Rahmen der pränatalen Reifung des ANS soll in dieser Arbeit näher beleuchtet werden.

1.1.1 Anatomische Grundlagen

Der efferente Teil des autonomen Nervensystems untergliedert sich sowohl funktionell als auch topografisch in das sympathische, das parasympathische und das enterische Nervensystem (Loewy 1990a). Während sich der Einfluss des enterischen Nervensystems auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt, steuern Sympathikus und Parasympathikus eine Vielzahl von Organfunktionen und fungieren dabei zumeist als Gegenspieler.

Der sympathische Anteil des ANS hat seinen Ursprung in den präganglionären sympathischen Neuronen, deren Zellkörper sich in den Seitenhörnern des thorakalen und lumbalen Rückenmarks befinden (Trepel 2008). Die zumeist dünn myelinisierten Axone dieser Nervenzellen ziehen zu den para- und prävertebral gelegenen sympathischen Ganglien im Hals- und Rumpfbereich, in denen die Umschaltung auf die postganglionären Neurone

erfolgt. Diese erreichen die peripheren Zielorgane über lange, unmyelinisierte Axone und schütten dort im Falle ihrer Aktivierung Noradrenalin aus (siehe Abbildung 1). Die Aktivierung sympathischer Nervenfasern erfolgt oft generalisiert als Reaktion auf psychischen Stress oder körperliche Belastung und führt unter anderem zur Steigerung der Herzfrequenz und des kardialen Schlagvolumens, zur Dilatation der Bronchien und zur Umverteilung des Blutvolumens zugunsten der Skelett- und Herzmuskulatur (Jänig 2006, Trepel 2008).

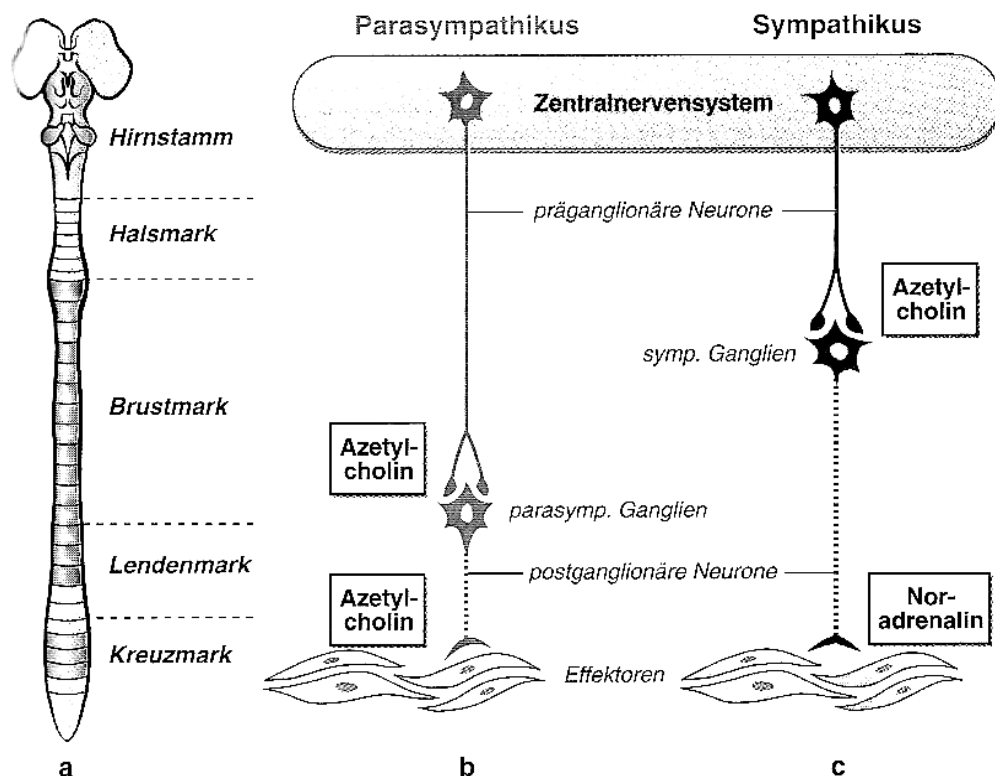


Abbildung 1: Ursprung und Aufbau des peripheren ANS. **a** Lage der Zellkörper der präganglionären sympathischen und parasympathischen Neurone. **b**, **c** Schematische Darstellung prä- und postganglionärer sympathischer und parasympathischer Neurone mit Überträgerstoffen (entnommen aus Jänig 2006).

Im Gegensatz dazu dient der Parasympathikus in erster Linie der Regeneration und dem Wiederaufbau von Energiereserven in Ruhesituationen (Jänig 2006). Die Zellkörper der präganglionären parasympathischen Neurone befinden sich in den Seitenhörnern des Sakralmarks und in den viszeromotorischen Kerngebieten der Hirnnerven III, VII, IX und X (Trepel 2008). Sie besitzen lange, zum Teil schwach myelinisierte Axone, die im Gegensatz

zum sympathischen Nervensystem erst in organnahen oder intramuralen autonomen Ganglien auf postganglionäre Neurone umschalten (siehe Abbildung 1). Die Signaldivergenz ist hier geringer ausgeprägt als in den sympathischen Ganglien, so dass eine selektive Ansteuerung einzelner Organe oder Gewebe erfolgen kann (Trepel 2008): Über die kurzen, unmyelinisierten Axone der postganglionären Nervenzellen erfolgt eine cholinerge Innervation des jeweiligen Zielorgans (Jänig 2006). Als wichtigster parasympathischer Nerv kann, aufgrund seines ausgedehnten Innervationsgebiets, der Nervus vagus angesehen werden, der als zehnter Hirnnerv aus der Medulla oblongata austritt und sämtliche Brust- und Baueingeweide proximal der linken Kolonflexur versorgt. Der Nervus vagus bewirkt unter anderem einen Abfall der Herzfrequenz in Ruhe, eine Konstriktion der Atemwege und eine Motilitäts- und Perfusionssteigerung im Magen-Darm-Trakt (ebd.).

Neben den efferenten Signalwegen des parasympathischen und sympathischen Nervensystems existieren im ANS jedoch auch zahlreiche afferente Nervenfasern, die Informationen aus den Chemo- und Mechanorezeptoren der inneren Organe und der Gefäße weiterleiten und sich dem peripheren Verlauf der viszeromotorischen Nervenbahnen anschließen (Jänig 2006). Diese viszeralen Afferenzen werden jedoch nicht in den efferenten autonomen Ganglien umgeschaltet, sondern sie verlaufen über pseudounipolare Neurone, deren Perikarya sich in den Spinalganglien und in den viszerosensiblen Ganglien der Hirnnerven IX und X befinden, zu den Hinter- und Seitenhörnern des Rückenmarks sowie zum Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata (Trepel 2008). Dort werden sie entweder in autonomen Reflexbögen auf viszeroefferente Neurone umgeschaltet oder zu höher gelegenen vegetativen Zentren in der Formatio reticularis und im Hypothalamus weitergeleitet, in denen eine Integration verschiedener viszeraler, aber auch somatischer und humoraler Afferenzen stattfindet und komplexe Verhaltensmuster generiert werden (Loewy 1990b, Trepel 2008). Die afferenten Signalwege des ANS, deren Bedeutung lange Zeit unterschätzt und auf rein nozizeptive Eigenschaften herabgesetzt wurde, bilden somit die notwendige Grundlage sowohl für die reflektorische Steuerung der Organfunktionen im Sinne einer homöostatischen Autoregulation als auch für die zentrale Modulation der ANS-Aktivität, die die Entstehung integrativer Ver-

haltensmuster ermöglicht (Burnstock 1992). Sie sind ein essentieller Bestandteil der komplexen autoregulatorischen und integrativen Regelkreise des ANS, welche im Folgenden kurz umrissen werden.

1.1.2 Regulationsebenen des autonomen Nervensystems

Die integrative Leistung des vegetativen Nervensystems, also dessen Fähigkeit zur Anpassung der Organfunktionen an verschiedene Verhaltenszustände (z. B. Steigerung der Herzfrequenz bei körperlicher Belastung) und zur Aufrechterhaltung eines funktionellen Organgleichgewichts im Sinne der Homöostase, wird durch komplexe Regelmechanismen auf verschiedenen Ebenen des ANS realisiert.

Die niedrigste Stufe der autonomen Regulation bilden die vegetativen Nervenplexus und die intrinsischen Ganglien der inneren Organe, z. B. die des Herzens oder der Harnblase, die bereits über einfache integrative Regelkreise zur Aufrechterhaltung und Modulation der lokalen Nervenaktivität verfügen (Burnstock 1992, Hildreth et al. 2009).

Die nächste Ebene, auf der eine Autoregulation der vom ANS gesteuerten Organfunktionen erfolgt, wird von vegetativen Zentren im Rückenmark und im Hirnstamm gebildet. Über autonome Reflexbögen werden in den Seitenhörnern des Rückenmarks und in der Medulla oblongata viszerale Afferenzen aus peripheren Chemo- und Mechanorezeptoren auf efferente sympathische oder parasympathische Neurone umgeschaltet (Loewy 1990b, Trepel 2008). Die Reflexbögen enthalten dabei mindestens zwei Synapsen und sind komplizierter aufgebaut als z. B. die Muskeleigenreflexe im somatischen Nervensystem (Jänig 2006). Durch die Zwischenschaltung von zumeist mehreren Interneuronen kann das afferente Signal mit viszeralen oder somatischen Afferenzen aus anderen Körperregionen, aber auch mit Informationen aus übergeordneten Strukturen des zentralen Nervensystems verglichen werden, so dass die generierte Reflexantwort einen integrativen Charakter besitzt (Spyer 1990, Ziemssen 2002, Jänig 2006).

Ein gut untersuchtes Beispiel für den Aufbau und die Funktionsweise vegetativer Hirnstammreflexe stellt der Barorezeptorreflex dar, der dem frühen

Ausgleich kurzfristiger Blutdruckschwankungen dient (Spyer 1990). Spezialisierte Barorezeptoren im Bereich des Aortenbogens und des Karotissinus messen den mittleren arteriellen Blutdruck und reagieren auf Blutdruckschwankungen mit einer Änderung ihrer Impulsfrequenz. Über den Nervus vagus gelangen diese Informationen zum Nucleus tractus solitarii im unteren Hirnstamm, wo sie über mehrere Synapsen auf die parasympathischen Neurone im Nucleus ambiguus und auf sympathische Neurone im oberen Rückenmark umgeschaltet werden (Jänig 2006). Auf diesem Weg erfolgt eine Modulation der vagalen und sympathischen Aktivität, die zu kompensatorischen Änderungen der Herzfrequenz und – vermittelt über sympathische Nervenfasern – zur Anpassung des kardialen Schlagvolumens und des Gefäßtonus führt (Spyer 1990). Im klinischen Rahmen wird die Untersuchung des Barorezeptorreflexes bei verschiedenen Erkrankungen zur Diagnostik autonomer Funktionsstörungen herangezogen (Ziemssen et al. 2002, Schmidt und Müller-Werdan 2002).

Die autoregulatorischen Mechanismen des ANS unterliegen zudem einer Steuerung durch das zentrale Nervensystem. Die Verschaltung sowohl des Barorezeptorreflexes als auch der anderen vegetativen Hirnstammreflexe erfolgt in spezialisierten Integrationszentren der Formatio reticularis, die für die autonome Regulation des Kreislaufs, der Atmung und weiterer vegetativer Funktionen, z. B. der Miktion, verantwortlich sind (Trepel 2008). Ihnen ist der Hypothalamus übergeordnet, der als höchstes vegetatives Steuerzentrum nicht nur viszerale, sondern auch somatische und hormonelle Afferenzen erhält und diese mit Informationen aus höher gelegenen Hirnstrukturen, z. B. aus dem limbischen System oder bestimmten Kortexarealen integriert (Jänig 2006, siehe Abbildung 2). Über den Hypothalamus erfolgt eine Modulation der reflektorischen Prozesse in den Hirnstammzentren (Spyer 1990, Koepchen 1991), so dass die Aktivität des ANS einer aktiven zentralen Steuerung unterliegt und vegetative Funktionen an das – tatsächliche oder intendierte – Verhalten des Organismus angepasst werden können (Jänig 2006).

Auf diese Weise finden auf den verschiedenen Ebenen des ANS sowohl autoregulatorische als auch integrative Prozesse statt, die eine funktionelle Koordination aller vegetativen Vorgänge im Körper ermöglichen. Die funktionelle Kopplung dieser Vorgänge führt zugleich auch zu deren zeitlicher

Kopplung und zur Ausbildung typischer autonomer Rhythmen (Koepchen 1991). So ergeben sich etwa auf der Grundlage des Barorezeptorreflexes periodisch wiederkehrende, synchronisierte Herzfrequenz- und Blutdruckschwankungen und der Herzschlag weist als Folge der Synchronisation von Herz- und Atemrhythmus eine respiratorische Sinusarrhythmie auf (Ziemssen et al. 2002). Die Untersuchung dieser Rhythmen ermöglicht Rückschlüsse auf die Funktion der autonomen Regelkreise (Malik und Camm 1993, Ziemssen et al. 2002) und kann zur Beschreibung der funktionellen Reifung des ANS in der Pränatalperiode herangezogen werden (Van Leeuwen et al. 2003, David et al. 2007).

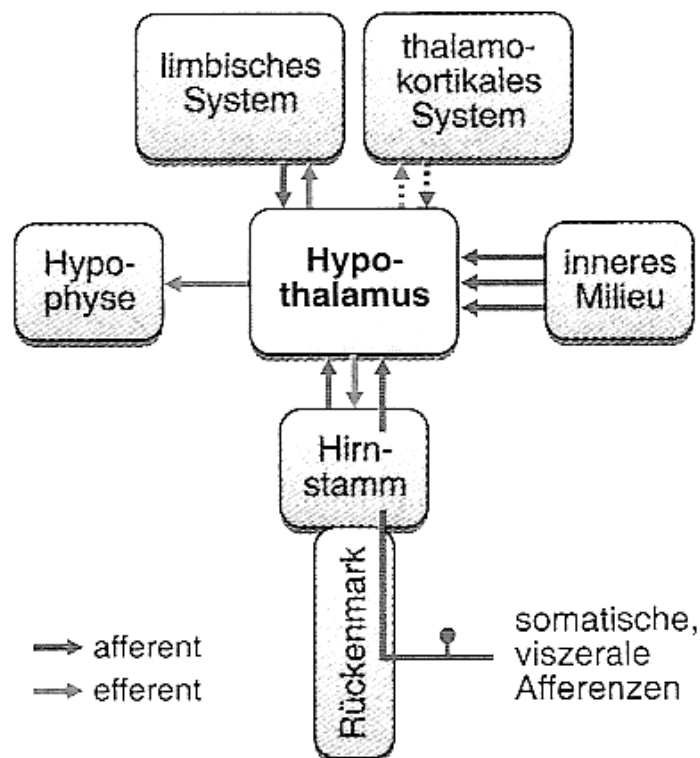


Abbildung 2: Afferente und efferente neuronale und humorale Verbindungen des Hypothalamus (entnommen aus Jänig 2006, S. 173).

1.1.3 Embryologie und funktionelle Reifung des ANS

Die Entwicklung des autonomen Nervensystems beginnt in der vierten bis fünften Embryonalwoche mit der Entwicklung des Nervus vagus und der Migration von Neuralleistenzellen hinter die dorsale Aorta, wo ab der fünften Embryonalwoche die ersten autonomen Ganglien entstehen (Sadler 1998, Trepel 2008). Die folgenden Reifungsprozesse gestalten sich sehr komplex und beinhalten unter anderem die Proliferation der Neuralleistenzellen und ihre Differenzierung zu noradrenergen und cholinergen Neuroblasten, die Ausbildung von Axonen, die – stimuliert durch ihr Zielorgan – entlang der Arterien in die Peripherie vordringen, das Wachstum von Dendriten und die Entstehung präganglionärer und peripherer Synapsen (Glebova und Ginty 2005).

Durch die Heranreifung des peripheren ANS wird die Innervation der sich ebenfalls noch in der Reifung befindlichen inneren Organe nach und nach gewährleistet. Aus anatomischen Studien zur autonomen Innervation des Herzens, die an fetalen Mäusen und Hühnern durchgeführt wurden, ist z. B. bekannt, dass vagale Nervenfasern das Myokard früher erreichen als sympathische Nervenäste. Zudem ist Noradrenalin im Herzmuskel erst später nachweisbar als Acetylcholin, so dass wahrscheinlich erst gegen Ende der Pränatalperiode von einer funktionierenden sympathischen Innervation des Herzens ausgegangen werden kann (Hildreth et al. 2009); die Innervation des Myokards durch viszerosensible Nervenfasern und die Ausbildung des kardialen Nervenplexus beginnen zu einem noch späteren Zeitpunkt als das Auftreten vagaler und sympathischer Nervenäste (ebd.). Obwohl sich die Reihenfolge, in der die autonomen Nervenfasern das Myokard erreichen, bei menschlichen Feten vermutlich ähnlich gestaltet wie bei anderen Wirbeltieren, lässt sich gegenwärtig nicht sagen, inwieweit diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragbar sind und ab welchem Zeitpunkt eine funktionelle Innervation des fetalen menschlichen Herzens besteht.

Einen weiteren Meilenstein in der funktionellen Reifung des ANS stellt die Myelinisierung der präganglionären Nervenfasern, insbesondere des Nervus vagus, und des zentralen Nervensystems dar. Sie beginnt beim Menschen im vierten Entwicklungsmonat und ist erst im Erwachsenenalter abge-

schlossen (Sadler 1998, Trepel 2008). Die Myelinisierung des Nervus vagus erfolgt dabei insbesondere zwischen der 30. Schwangerschaftswoche post menstruationem und dem sechsten Lebensmonat. Sie ist von entscheidender Bedeutung für die Anpassung des kardiorespiratorischen Systems an bestimmte Verhaltenszustände, wie z. B. die Nahrungsaufnahme (Porges und Furman 2011).

Die Entwicklung der integrativen Funktionen des ANS ist überdies an die Reifung übergeordneter zentralnervöser Strukturen gebunden. Während das Verhalten Neugeborener noch überwiegend durch vegetative Hirnstammreflexe kontrolliert wird, die in den ersten Lebenswochen ausreifen (Gootman et al. 1991), entstehen innerhalb des ersten Lebensjahres zentrale Kontrollmechanismen, die die Aktivität des ANS beeinflussen und den Säugling in zunehmendem Maß zur Interaktion mit der Umwelt befähigen (Porges und Furman 2011). So kommt es im Verlauf der Entwicklung zu einer Ausreifung komplexer autonomer Regelkreise, die eine Zunahme der integrativen Leistungen des ANS bewirkt. Dies zeigt sich bereits pränatal, z. B. in der zunehmenden Koordination von fetaler Aktivität und Herzfrequenz, die zu einer Synchronisation von fetalen Körperbewegungen und kurzzeitigen Herzfrequenzanstiegen führt und gegen Ende der Schwangerschaft in die Ausbildung charakteristischer, integrativer Verhaltenszustände mündet (Nijhuis et al. 1982, Pillai und James 1990b). Die Untersuchung fetaler Herzfrequenzmuster erlaubt daher Rückschlüsse auf die funktionelle Reifung des autonomen und zentralen Nervensystems und ist somit eine der wenigen Methoden, mit denen sich die neurologische Entwicklung in der Fetalzeit beurteilen lässt.

1.2 Beurteilung und physiologische Reifung fetaler Herzfrequenzmuster

Die Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz im antepartualen Kardiotokogramm (CTG) stellt in der Geburtshilfe eine der wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Einschätzung des fetalen Wohlbefindens dar. Im klinischen Alltag erfolgt sie zumeist durch die dopplersonografische Erfassung kardialer Wand- und Klappenbewegungen und dient der funktionellen Beurteilung des fetalen Herz-Kreislauf-Systems. Da sie ein frühzeitiges Erkennen vital bedrohlicher Hypoxien und Azidosen ermöglicht, bildet die fetale Herzfrequenzregistrierung seit dem Ende der 1960er Jahre, insbesondere bei Risikoschwangerschaften, einen festen Bestandteil der pränatalen Diagnostik.

Aufgrund der Tatsache, dass die fetale Herzfrequenz im Verlauf der intrauterinen Reifung des ANS physiologische Veränderungen aufweist und sich durch die zunehmende Integration von fetalem Verhalten und fetaler Herzfrequenz gegen Ende der Schwangerschaft verhaltenstypische Herzfrequenzmuster herausbilden, lassen sich anhand fetaler Herzfrequenzaufzeichnungen jedoch auch Aussagen über die pränatale Reifung des Nervensystems treffen.

1.2.1 Die Beurteilung fetaler Herzfrequenzmuster in der Geburtshilfe

Die klinische Beurteilung der im CTG registrierten Herzfrequenzmuster erfolgt mithilfe standardisierter Kriterien (DGGG 2008). Hierzu gehören die Grundfrequenz des fetalen Herzschlags, die Bandbreite des Signals und das Auftreten kurzfristiger Herzfrequenzänderungen, so genannter Akzelerationen und Dezelerationen. Als Akzeleration definiert man einen vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz um mindestens 15 Schläge pro Minute (SpM), der wenigstens 15 Sekunden (s) anhält. Am Geburtstermin treten Akzelerationen in der Regel in Verbindung mit Kindsbewegungen auf und werden als Zeichen des fetalen Wohlbefindens gedeutet (Breckwoldt 2008). Ein Herzfrequenzabfall um mindestens 15 SpM über mehr als 15 s dagegen wird als Dezeleration bezeichnet und kann unter bestimmten Umständen auf eine fetale Gefährdung hinweisen. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die physiologischen und pathologischen Merkmale fetaler Herzfrequenzmuster.

Tabelle 1: Bewertung der Herzfrequenzparameter (nach DGGG-Leitlinie 2008)

	Grundfrequenz	Bandbreite	Dezelerationen	Akzelerationen
Normal	110–150 SpM	≥ 5 SpM	keine	sporadisch
Suspekt	100–109 SpM 151–170 SpM	< 5 SpM ≥ 40 min > 25 SpM	frühe/variable D., einzelne verlängerte D. bis 3 min	periodisch (mit jeder Wehe)
Pathologisch	< 100 SpM > 170 SpM sinusoidal	< 5 SpM ≥ 90 min	atypische variable D., späte D., einzelne verlängerte D. > 3 min	fehlen > 40 min

SpM: Schläge pro Minute, D.: Dezelerationen

Da die fetale Herzfrequenzregulation durch zahlreiche Faktoren beeinflusst wird, bleibt der prognostische Wert auffälliger CTG-Befunde jedoch begrenzt. Die richtige Interpretation suspekter Herzfrequenzmuster bereitet im Einzelfall oft Schwierigkeiten und darf nur unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation erfolgen, um unnötige Geburtseinleitungen oder operative Entbindungen zu vermeiden (Breckwoldt 2008). Dabei müssen neben exogenen (z. B. Nikotin, Medikamenteneinnahme) und krankheitsbedingten Faktoren (z. B. Fieber, Gestationsdiabetes) stets auch physiologische Einflüsse wie das Gestationsalter oder der fetale Verhaltenszustand in die Auswertung des CTGs einbezogen werden (DGGG 2008).

1.2.2 Reifungsbedingte Veränderungen fetaler Herzfrequenzmuster

Die Beurteilung fetaler Herzfrequenzaufzeichnungen sollte immer unter Berücksichtigung des Gestationsalters (GA) erfolgen, da die fetalen Herzfrequenzmuster mit zunehmender Reifung des ANS charakteristische, physiologische Veränderungen aufweisen. So werden zum Beispiel Dezelerationen als Zeichen fetaler Unreife angesehen: Während sie im zweiten Trimenon noch spontan und in größerer Anzahl auftreten als Akzelerationen, nimmt ihre Häufigkeit im weiteren Schwangerschaftsverlauf ab (Pillai und James 1990b, Hoyer et al. 2009). In Terminnähe sind Dezelerationen nur selten und zumeist im Anschluss an Akzelerationen zu beobachten (Pillai und James 1990b).

Zahl und Amplitude der Akzelerationen hingegen steigen im Verlauf des letzten Trimenons deutlich an (siehe Abbildung 3). In dieser Zeit findet eine zunehmende Integration von fetaler Aktivität und fetaler Herzfrequenzregulation statt: Kindsbewegungen werden immer häufiger und mit kürzer werdender Latenz von Akzelerationen begleitet (Pillai und James 1990b, DiPietro et al. 1996). Da sich diese Entwicklung vor der 32. Schwangerschaftswoche (SSW) besonders deutlich abzeichnet, vermutet man, dass dieser Zeitraum von besonderer Bedeutung für die funktionelle Reifung des autonomen und zentralen Nervensystems ist (DiPietro et al. 1996).

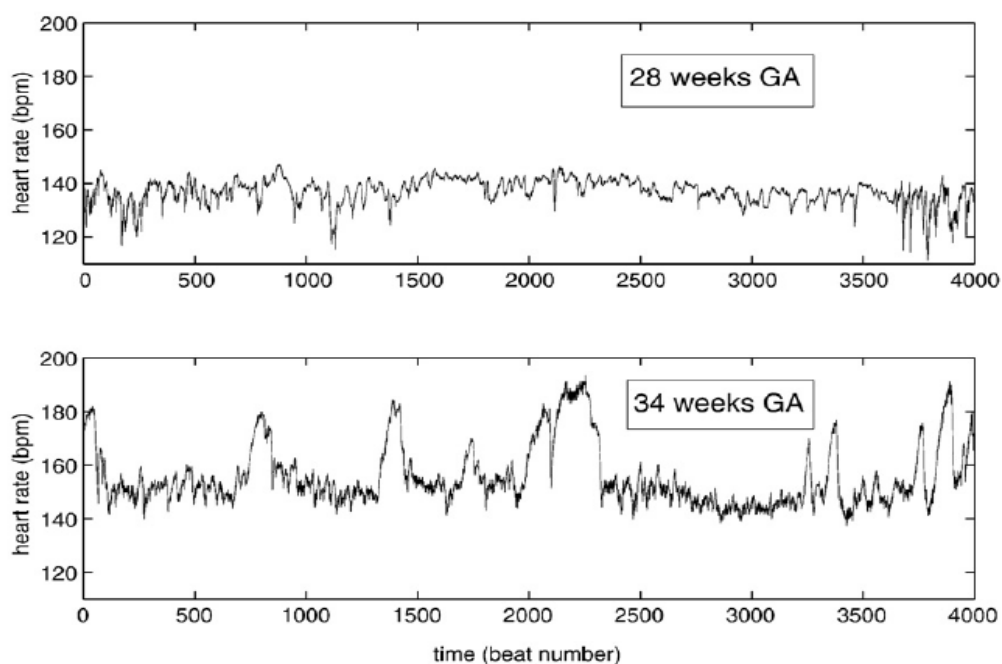


Abbildung 3: 30-minütige Herzfrequenzkurven bei zwei Feten unterschiedlichen Gestationsalters (entnommen aus Hoyer et al. 2009). Zwischen vollendeter 28. und 34. Schwangerschaftswoche kommt es zu einer Reduktion der Dezelerationen sowie zu einer Zunahme der Akzelerationen und der Oszillationsbreite.

Zudem lässt sich mit fortschreitendem GA aufgrund der wachstumsbedingten Zunahme des kardialen Schlagvolumens ein linearer Abfall der mittleren Herzfrequenz beobachten (Nijhuis und ten Hof 1999). Die Oszillationsbreite des fetalen Herzfrequenzsignals steigt im Verlauf des zweiten Trimenons kontinuierlich an und differenziert sich dann im Rahmen der sich herausbildenden Verhaltenszustände (Pillai und James 1990b).

1.2.3 Die Entwicklung fetaler Verhaltenszustände

Durch die Heranreifung autonomer Regelkreise kommt es im Verlauf der intrauterinen Entwicklung zu einer Zunahme der integrativen Leistungen des ANS, die zur Herausbildung immer komplexer werdender Verhaltensmuster führt. Im Jahr 1982 beschrieben Nijhuis et al. erstmals vier fetale Verhaltenszustände, die sie in Analogie zu den Verhaltenszuständen Neugeborener als ruhigen Schlaf (1F), aktiven Schlaf (2F), ruhiges Wachsein (3F) und aktives Wachsein (4F) bezeichneten. Jeder dieser Zustände ist durch eine fixe, mindestens drei Minuten andauernde Verknüpfung von mehr oder weniger häufig auftretenden Körper- und Augenbewegungen mit einem charakteristischen Herzfrequenzmuster definiert. Die Existenz solcher *behavioural states* kann bei Feten nach der 35. SSW in über 80% der Fälle nachgewiesen werden (Pillai und James 1990b); nach der 38. SSW lassen sich die fetalen Verhaltenszustände bei nahezu jedem Kind beobachten (Nijhuis et al. 1982, Pillai und James 1990b, DiPietro et al. 2002).

Da ein gesunder Fetus maximal 10-15% der Tageszeit in einem der Wachzustände 3F oder 4F verbringt (Pillai und James 1990a, DGGG 2008), kommt den Schlafzuständen 1F und 2F in der pränatalen Diagnostik die größte Bedeutung zu. Im ruhigen Schlaf, dem Zustand 1F, treten Augenbewegungen gar nicht und größere Körperbewegungen nur kurzzeitig und sporadisch auf. Das dazugehörige Herzfrequenzsignal besitzt eine niedrige Bandbreite und die Herzfrequenz bleibt bis auf wenige, bewegungsassoziierte Akzelerationen stabil (Nijhuis et al. 1982). Der Anteil der in ruhigem Schlaf verbrachten Tageszeit nimmt in den letzten Schwangerschaftswochen kontinuierlich zu und beträgt in Terminnähe etwa 30% (Pillai und James 1990a, DGGG 2008). Fetale Körperbewegungen treten in 1F-Phasen mit fortschreitendem GA immer seltener auf, so dass die Häufigkeit von Akzelerationen ebenfalls stark sinkt und so genannte *silente* Herzfrequenzmuster mit einer sehr schmalen Oszillationsbreite entstehen können (Nijhuis und ten Hof 1999). Nach der 32. SSW lässt sich zudem eine kontinuierliche Zunahme der Dauer einzelner 1F-Episoden beobachten (Nijhuis 1986). In der Regel erstrecken sich diese über 20 bis 30 min, im Einzelfall können sie jedoch auch bis zu 40 min anhalten (Pillai und James 1990a).

Deshalb sollten akzelerationslose Herzfrequenzmuster mit geringer Oszillationsbreite erst ab einer Dauer von mehr als 40 Minuten als hypoxieverdächtig eingeschätzt werden (Nijhuis 1986).

Der Verhaltenszustand 2F wird auch als aktiver Schlaf bezeichnet und ist durch kontinuierlich auftretende Augenbewegungen sowie durch häufige Rumpf- und Extremitätenbewegungen des Fetus charakterisiert. Das 2F-typische Herzfrequenzmuster zeichnet sich durch stärkere Oszillationen und eine höhere Anzahl an Akzelerationen aus als im Zustand 1F (Nijhuis et al. 1982). Am Geburtstermin verbringt ein gesunder Fetus etwa doppelt so viel Zeit im aktiven wie im ruhigen Schlaf, wobei die einzelnen 2F-Episoden zwischen 20 und 90 min andauern können (Pillai und James 1990a, DGGG 2008). In Abbildung 4 werden die Definitionskriterien der beiden vorgestellten Schlafzustände noch einmal zusammengefasst.

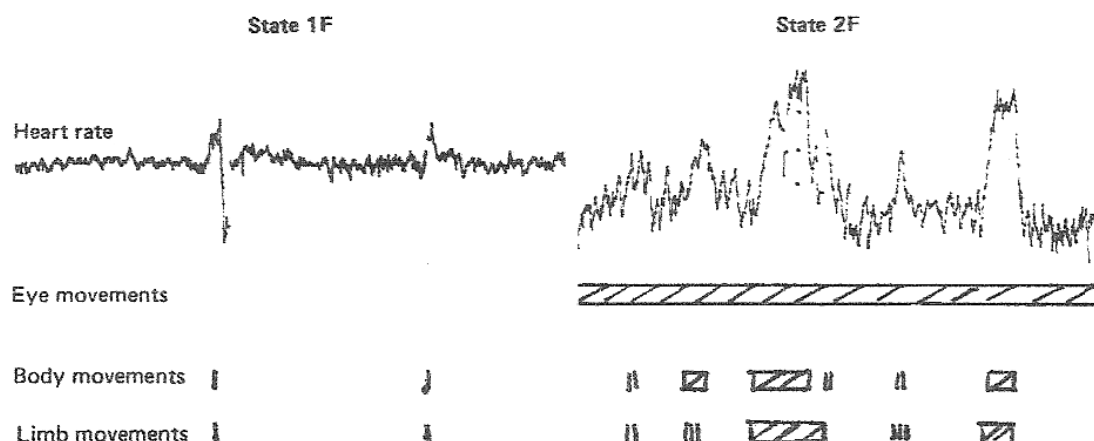


Abbildung 4: Übersicht über die Charakteristika der Verhaltenszustände 1F und 2F (entnommen aus Pillai und James 1990b). Für jeden Zustand sind ein typisches Herzfrequenzmuster (obere Zeile) und die Häufigkeit fetaler Augen-, Stamm- und Extremitätenbewegungen (untere drei Zeilen) abgebildet.

Die Herausbildung der fetalen Verhaltenszustände, insbesondere die deutliche Zunahme des ruhigen Schlafes gegen Ende der Schwangerschaft, ist ein wichtiges Kriterium für die Feststellung der gesunden Reifung des zentralen und autonomen Nervensystems. Sie spiegelt die physiologische Entwicklung integrativer Funktionen des heranreifenden ANS wider und kann durch pathologische Faktoren, z. B. durch eine intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) oder einen Gestationsdiabetes, gestört werden (Nijhuis

1986). DiPietro et al. konnten zudem eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung der fetalen Verhaltenszustände nach der 36. SSW und dem neurologischen Entwicklungsstand des Kindes zwei Wochen nach der Geburt nachweisen und somit die klinische Relevanz der fetalen Verhaltenszustände aufzeigen (DiPietro et al. 2002).

Obwohl die nach Nijhuis definierten *behavioural states* frühestens in der 33. SSW beobachtet werden können, kündigt sich ihre Entwicklung bereits ab der 23. SSW durch periodisch wechselnde Intervalle niedriger und hoher fetaler Aktivität, so genannte *rest-activity cycles*, an (Pillai und James 1990b). Aufgrund der fortschreitenden Integration von fetalem Verhalten und fetaler Herzfrequenz unterscheiden sich die Herzfrequenzmuster dieser Ruhe- und Aktivitätsphasen bereits in der 29. SSW signifikant in ihrer Oszillationsbreite. Im weiteren Gestationsverlauf differenzieren sie sich zunehmend, so dass spätestens ab der 35. SSW allein auf der Grundlage des aufgezeichneten Herzfrequenzmusters zuverlässig auf den Verhaltenszustand des Fetus geschlossen werden kann (ebd.).

Die fetale Herzfrequenzregistrierung erlaubt somit nicht nur Rückschlüsse auf die Funktion des fetalen Herz-Kreislauf-Systems, sondern sie ermöglicht es auch, Aussagen über das Verhalten und den neurologischen Entwicklungsstand des Fetus zu treffen. Da in der Pränatalmedizin bislang keine nicht-invasiven Methoden zur direkten Beurteilung des fetalen Nervensystems zur Verfügung stehen (Nijhuis und ten Hof 1999), haben sich die fetalen Herzfrequenzmuster in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einem wichtigen Untersuchungsgegenstand der geburtshilflichen Forschung entwickelt. Ein besseres Verständnis der intrauterinen neurologischen Reifung und ihrer Beeinflussung durch pathologische (z. B. IUGR, Diabetes) oder iatrogene Faktoren (z. B. Betamethasongabe zur Beschleunigung der Lungenreifung) könnte bereits in naher Zukunft zur Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik führen und wichtige Voraussetzungen für eine frühere und effektivere Behandlung fetaler Krankheits- und Gefahrenzustände schaffen.

1.3 Die fetale Herzfrequenzvariabilität und ihre Einflussfaktoren

Um die pränatale Reifung des autonomen Nervensystems anhand fetaler Herzfrequenzmuster beschreiben zu können, benötigt man standardisierte Analysemethoden, die über die rein visuelle Beurteilung der Herzfrequenzkurve hinausgehen und eine untersucherunabhängige Quantifizierung der entwicklungs- und verhaltensbedingten Änderungen im Herzfrequenzsignal ermöglichen. Aus diesem Grund bedient man sich bei der Untersuchung fetaler Herzfrequenzaufzeichnungen der bereits in der Erwachsenenmedizin etablierten Verfahren der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse.

Der Begriff der Herzfrequenzvariabilität (*heart rate variability*, HRV) umfasst alle Herzfrequenzschwankungen innerhalb eines bestimmten Messzeitraums, die auf der Modulation der Sinusknotenaktivität durch das autonome Nervensystem sowie durch lokale und humorale Einflussfaktoren beruhen (Esperer et al. 2003). Sowohl die physiologischen Hintergründe als auch der diagnostische Wert der HRV werden bereits seit den 1970er Jahren untersucht; seit dem Jahr 1996 existieren einheitliche Standards für die Berechnung und Interpretation linearer HRV-Parameter (Task Force 1996). Die Bestimmung der HRV erlaubt Rückschlüsse auf die Regulation der Herzfrequenz durch das ANS und dient im klinischen Alltag unter anderem der Risikostratifizierung nach akutem Myokardinfarkt und der Früherkennung diabetischer Polyneuropathien (ebd.).

1.3.1 Physiologische Grundlagen der Herzfrequenzvariabilität

Die HRV spiegelt die Funktion aller physiologischen Regelkreise wider, die in der Lage sind, die Herzfrequenz zu modulieren (Malik und Camm 1993). Treten in diesen Regelkreisen Störungen auf, z. B. in Form einer pathologisch gesteigerten Sympathikusaktivität nach akutem Myokardinfarkt oder durch Axonschädigung im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie, lässt sich eine Reduktion der HRV beobachten, die mit einem signifikant erhöhten Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien und einen plötzlichen Herztod einhergeht (Task Force 1996). Da sich die physiologischen Regelkreise, die für die reflektorische Steuerung der Herzfrequenz und ihre Integration in kom-

plexe Verhaltensmuster verantwortlich sind, hinsichtlich der Geschwindigkeit ihrer Signalübertragung unterscheiden, entstehen im Herzfrequenzsignal charakteristische autonome Rhythmen, die mithilfe der HRV-Analyse quantifiziert werden können.

So erfolgt z. B. die kardiale Antwort auf vagale Aktivitätsänderungen schneller als auf Änderungen der Sympathikusaktivität, da die postsynaptische Signaltransduktion nach einer cholinergen Stimulation der Sinusknotenzellen membrangebunden abläuft, während eine adrenerge Stimulation zu einer intrazellulären Signalkaskade über *second messenger* führt (Berntson et al. 1997). Zudem hält der Effekt einer parasympathischen Aktivierung aufgrund des hohen Vorkommens an Acetylcholinesterase im Sinusknoten nicht lange an, so dass vagale Aktivitätsänderungen vor allem schnelle Herzfrequenzvariationen auf Schlag-zu-Schlag-Ebene auslösen (Task Force 1996). Die dabei entstehenden Rhythmen mit Frequenzen über 0,15 Hertz (Hz) verhalten sich zum Teil atemsynchron und werden dann als respiratorische Sinusarrhythmie bezeichnet.

Langsamere Herzfrequenzrhythmen mit Frequenzen von etwa 0,1 Hz weisen dagegen eine starke Assoziation zu baroreflexvermittelten Blutdruckschwankungen auf (Ziemssen et al. 2002, Esperer et al. 2003). Sie spiegeln zumindest teilweise Änderungen der Sympathikusaktivität wider, wobei nicht endgültig geklärt ist, ob sie das Ergebnis direkt sympathisch vermittelter Herzfrequenzmodulationen sind (Malliani et al. 1994) oder ob sie durch die vagale Reaktion auf sympathisch vermittelte Blutdruckänderungen entstehen (Berntson et al. 1997, Eckberg 2000). Herzfrequenzschwankungen mit Frequenzen unter 0,05 Hz werden vermutlich durch humorale Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems oder durch thermoregulatorische Mechanismen hervorgerufen (Eckberg 2000, Esperer et al. 2003).

Bei der Interpretation der durch das ANS beeinflussten Rhythmen muss beachtet werden, dass deren Ausprägung keine direkten Rückschlüsse auf den Sympathiko- oder Vagotonus erlaubt, sondern vielmehr die Modulation der sympathischen und parasympathischen Aktivität durch funktionierende physiologische Regelkreise widerspiegelt (Malik und Camm 1993, Malpas 2002). Eine Erhöhung des Vagotonus führt zur Zunahme der gesamten HRV,

also zu einer stärkeren Ausprägung aller Rhythmen bei sinkender Herzfrequenz, während eine Steigerung des Sympathikotonus einen Herzfrequenzanstieg mit einer generellen Abnahme der HRV zur Folge hat (Task Force 1996, Malpas 2002).

Die HRV-Analyse hat sich im Rahmen verschiedener Erkrankungen als geeignete Methode zur Beurteilung der Funktion des autonomen Nervensystems erwiesen (Task Force 1996, Ziemssen et al. 2002, Schmidt und Müller-Werdan 2002). Ihre Übertragung auf fetale Herzfrequenzaufzeichnungen ermöglicht die Untersuchung der funktionellen Reifung des ANS in der Pränatalzeit. Die klinische Relevanz der fetalen HRV-Analyse konnte unter anderem von DiPietro et al. aufgezeigt werden, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der HRV nach der 28. SSW und dem psychomotorischen Entwicklungsstand im dritten Lebensjahr nachgewiesen haben (DiPietro et al. 2007).

Da die Berechnung von HRV-Parametern jedoch in der Regel nicht anhand der instantan gemessenen Herzfrequenz, sondern auf der Grundlage von einzelnen Herzschlagintervallen erfolgt, werden zur Durchführung der fetalen HRV-Analyse spezielle pränatale Untersuchungsverfahren benötigt, die eine direkte und präzise Erfassung der Erregungsbildung im fetalen Myokard ermöglichen.

1.3.2 Fetale Magnetokardiografie

Die im klinischen Alltag etablierte Aufzeichnung der fetalen Herzfrequenz mithilfe konventioneller CTG-Geräte ist für die Anwendung der fetalen HRV-Analyse in der Regel nicht geeignet. Dies liegt im Messprinzip der Kardiotokografie begründet, bei der die Erregungsleitung im fetalen Myokard nicht direkt gemessen, sondern anhand dopplersonografisch detektierter kardialer Wand- und Klappenbewegungen lediglich abgeschätzt wird. Die dafür notwendige elektronische Nachbearbeitung des Ultraschallsignals wirkt wie ein Tiefpassfilter und limitiert die zeitliche Auflösung der Herzfrequenzkurve so stark, dass vagal modulierte Herzfrequenzschwankungen nicht erfasst werden und eine standardisierte HRV-Analyse auf der Basis einzelner Herzschlagintervalle nicht möglich ist (Peters et al. 2001).

Für die direkte Messung des kardialen Erregungszyklus vor der Geburt stehen derzeit zwei Methoden zur Verfügung: die fetale Elektrokardiografie (fEKG) und die fetale Magnetokardiografie (fMKG). Beide Verfahren stellen nicht-invasive Untersuchungsmethoden dar, die die fetale Herzaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung erfassen, so dass Herzschlagintervalle präzise bestimmt werden können. Da die fEKG jedoch insbesondere zu Beginn des dritten Trimenons eine hohe Störanfälligkeit besitzt, welche sowohl der isolierenden Wirkung der Vernix caseosa als auch der starken Überlagerung der fetalen Herzschläge durch die mütterliche Herz- und Muskelaktivität geschuldet ist, stellt die fMKG die derzeit zuverlässigste und präziseste Methode zur fetalen Herzfrequenzregistrierung dar (Peters et al. 2001, Grimm et al. 2003, Wakai 2004).

Die fetale Magnetokardiografie wurde erstmals 1974 von Kariniemi et al. durchgeführt (Kariniemi et al. 1974) und ist somit eine noch recht junge Untersuchungsmethode. Als fMKG bezeichnet man die nicht-invasive Messung der Magnetfeldänderungen, die infolge der elektrischen Erregungsleitung im fetalen Herzen entstehen. Diese Magnetfeldänderungen besitzen eine Amplitude von etwa 10^{-12} Tesla (Wakai et al. 1993) und können nur mithilfe hochsensitiver, supraleitender Sensoren, so genannter SQUIDs (*superconductive quantum interference device*), erfasst werden, welche sich im Kryostat (auch Dewar) eines Biomagnetometers befinden und sich damit nah über dem mütterlichen Abdomen platzieren lassen. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit der SQUIDs gegenüber Störfaktoren – das Magnetfeld der Erde ist mit 5×10^{-5} T millionenfach stärker als das zu messende Signal (Peters et al. 2001) – müssen die Messungen zumeist in einer magnetisch abgeschirmten Kammer stattfinden. Der damit verbundene technische Aufwand führt dazu, dass die fMKG mit höheren Kosten verbunden ist als die fEKG oder konventionelle CTG-Untersuchungen. Die einzigartig hohe zeitliche Auflösung der fMKG von weniger als 1 ms, ihre Zuverlässigkeit bei der Erfassung fetaler Herzschläge bereits ab der 20. SSW sowie die Einführung einheitlicher Standards für die Durchführung, Nachbearbeitung und Auswertung fetaler magnetokardiografischer Messungen im Jahr 2003 haben jedoch in den letzten Jahren zur zunehmenden Anerkennung und Etablierung dieser Methode geführt (Grimm et al. 2003). Überdies führt die ständige

Weiterentwicklung des Verfahrens, die bereits in naher Zukunft den vollständigen Verzicht auf eine magnetische Abschirmung des Messplatzes ermöglichen könnte, zu einer stetigen Reduktion des technischen und finanziellen Aufwands, so dass die fMKG mit hoher Wahrscheinlichkeit weiter an Bedeutung gewinnen wird.

Überdies bietet die fetale Magnetokardiografie vielfältige Einsatzmöglichkeiten, z. B. bei der Diagnostik fetaler Arrhythmien und kongenitaler Herzfehler, wo ihre Überlegenheit gegenüber der fEKG bereits gezeigt werden konnte (Kähler et al. 2001, Menéndez et al. 2001). Von besonderer Bedeutung aber ist sie bei der Untersuchung der pränatalen Entwicklung des autonomen und zentralen Nervensystems, da sie die Durchführung der fetalen HRV-Analyse, auch im Bereich vagal vermittelter Herzfrequenzoszillationen, ermöglicht und somit Einblicke in die Funktion des fetalen ANS gewährt. Durch die Berechnung verschiedener HRV-Parameter und ihre Beobachtung im Schwangerschaftsverlauf lässt sich mithilfe der fMKG die funktionelle Reifung autonomer Regelkreise nachvollziehen und beschreiben.

Im Folgenden werden einige Verfahren zur linearen HRV-Analyse vorgestellt, die für die pränatale Untersuchung autonomer Funktionen geeignet erscheinen.

1.3.3 Lineare Analysemethoden zur fetalen HRV-Bestimmung

Wie bereits oben erwähnt erfolgt die Berechnung von HRV-Parametern in der Regel auf der Grundlage von Herzschlagintervallen, so genannten RR-Intervallen. Als RR-Intervall wird der zeitliche Abstand aufeinander folgender R-Zacken im Elektrokardiogramm (EKG) bezeichnet, der der Dauer eines einzelnen kardialen Erregungszyklus entspricht (Esperer et al. 2003). Da für die HRV-Analyse lediglich Herzschläge berücksichtigt werden, die durch die normale Erregungsbildung im Sinusknoten entstanden sind, spricht man synonym auch von NN(*normal-to-normal*)-Intervallen. Den Ausgangspunkt für die Bestimmung der HRV-Parameter bildet zumeist ein NN-Tachogramm, in dem die Dauer der einzelnen Intervalle gegen die Zahl der aufgezeichneten Herzschläge aufgetragen ist (siehe Abbildung 5). Es ermöglicht eine detaillierte HRV-Analyse sowohl im Zeit- als auch im Frequenzbereich.

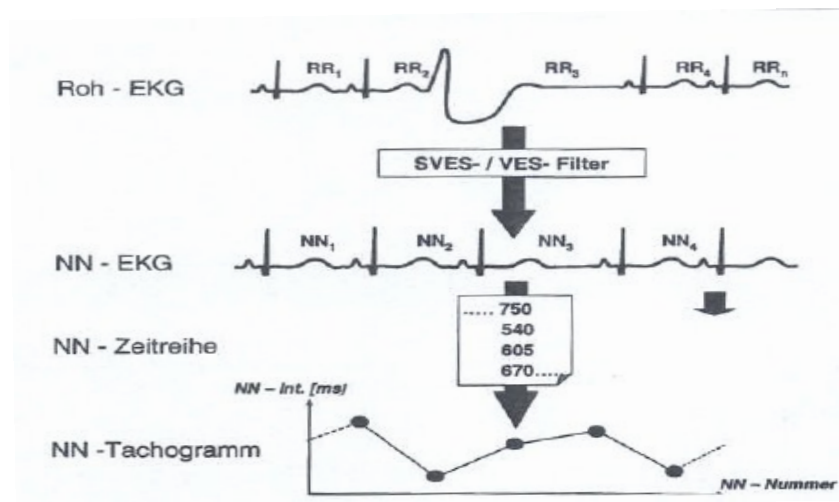


Abbildung 5: Entstehung eines NN-Tachogramms (entnommen aus Esperer et al. 2003). Nach dem Herausfiltern supraventrikulärer (SVES) und ventrikulärer Extrasystolen (VES) aus dem Elektrokardiogramm werden die NN-Intervalllängen in der Reihenfolge ihres Auftretens im Tachogramm aufgetragen.

Die Methoden zur Untersuchung der HRV im Zeitbereich entstammen der deskriptiven Statistik und sind relativ leicht durchführbar. Auf dem Gebiet der fetalen HRV-Analyse haben sich die Parameter SDNN und RMSSD etabliert, deren physiologische Aussage weitgehend bekannt ist.

SDNN (*standard deviation of normal-to-normal beat intervals*) bezeichnet die Standardabweichung der gesamten NN-Intervallverteilung, spiegelt also das Ausmaß aller Schwankungen um die mittlere Herzfrequenz wider und wird durch alle physiologischen Rhythmen beeinflusst, die im untersuchten Messzeitraum erfasst wurden (Task Force 1996). Die Aussage dieses Parameters hängt deshalb stark von der Länge des Zeitabschnitts ab, in dem er bestimmt wird (Esperer et al. 2003). Da SDNN als Streumaß sehr sensibel auf Herzfrequenzänderungen in Form von Akzelerationen oder Dezelerationen reagiert, nimmt der Einfluss langsamer, sympathisch evozierter Rhythmen auf den Wert des Parameters mit fortschreitender Messdauer zu (ebd.).

Die vagale Komponente der Herzfrequenzregulation wird indessen durch RMSSD (*root mean square of successive differences*), die Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung aufeinander folgender NN-Intervalle beschrieben (Esperer et al. 2003). RMSSD erfasst schnelle Herzfrequenzänderungen, indem es NN-Intervalldifferenzen zwischen aufeinander folgenden Herzschlägen quantifiziert, und spiegelt somit die Aus-

prägung hochfrequenter Rhythmen im Herzfrequenzsignal wider (Task Force 1996). Diese sind z. B. während fetaler Atembewegungen besonders stark ausgeprägt (Wakai 2004).

Die HRV-Analyse im Frequenzbereich erfolgt mit nicht-parametrischen (*fast Fourier transformation*, FFT) oder parametrischen Methoden der Spektralanalyse. Das Herzfrequenzsignal wird dabei in die ihm zugrunde liegenden Rhythmen zergliedert; die verschiedenen HRV-Parameter geben die spektrale Leistung (in ms^2) in festgelegten Frequenzbereichen an (Task Force 1996). Da sich das fetale Leistungsspektrum, unter anderem aufgrund der höheren Herz- und Atemfrequenz, von dem eines Erwachsenen unterscheidet und im Rahmen der fetalen HRV-Analyse vor allem diejenigen Frequenzbereiche von Interesse sind, in denen sich alters- und verhaltensabhängige Änderungen beobachten lassen, erscheint es nicht sinnvoll, die in der Erwachsenenmedizin etablierten Parameter auch für die Beurteilung fetaler Herzfrequenzmuster heranzuziehen. Im Jahr 2006 schlugen David et al. deshalb drei Frequenzbereiche für die spektrale HRV-Analyse bei Feten vor (David et al. 2007), welche im Folgenden vorgestellt werden.

Unabhängig vom Gestationsalter lässt sich im Frequenzspektrum des fetalen Herzfrequenzsignals die größte Leistung im Bereich 0,02 bis 0,2 Hz nachweisen (siehe Abbildung 6). Dieser Bereich wird durch die HRV-Parameter VLF und LF nach David et al. repräsentiert. Der Parameter VLF (*very low frequency*) gibt die spektrale Leistung im Frequenzband zwischen 0,02 und 0,08 Hz an und wird stark durch Akzelerationen beeinflusst, weshalb er vermutlich die Herzfrequenzmodulation durch den sympathischen Zweig des ANS widerspiegelt (David et al. 2007). Die Leistung im Bereich 0,08-0,2 Hz wird durch den Parameter LF (*low frequency*) beschrieben, der stark mit VLF korreliert, wahrscheinlich aber sowohl sympathische als auch vagale Anteile der Herzfrequenzregulation umfasst (ebd.).

Schnellere Rhythmen mit Frequenzen zwischen 0,4 und 1,7 Hz werden durch den Parameter HF (*high frequency*) erfasst. In diesen Bereich fällt auch die respiratorische Sinusarrhythmie (0,4-1 Hz), die sich in Terminnähe

während fetaler Atembewegungen beobachten lässt (Wakai et al. 1993). HF gibt Auskunft über die vagale Herzfrequenzmodulation.

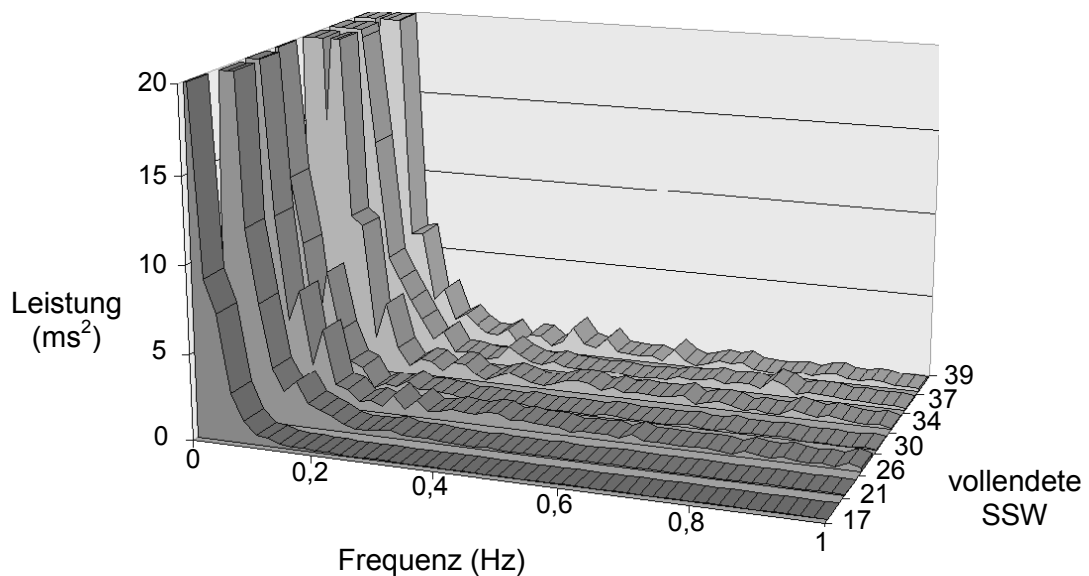


Abbildung 6: Frequenzspektren eines Feten nach Abschluss der 17., 21., 26., 30., 34., 37. und 39. SSW (entnommen aus Van Leeuwen et al. 2003). Der Großteil der Leistung entfällt auf den Frequenzbereich $< 0,2$ Hz. Insbesondere vor der 34. SSW lässt sich eine altersabhängige Leistungszunahme beobachten.

Da die Ausprägung der HRV in allen Zeit- und Frequenzbereichen gleichermaßen vom Vago- und Sympathikotonus abhängig ist (Task Force 1996, Malpas 2002), korrelieren alle Zeit- und Frequenzparameter der fetalen HRV signifikant miteinander (Van Leeuwen et al. 2007, Schneider et al. 2009). Sie repräsentieren jedoch, wie oben beschrieben, unterschiedliche Signaleigenschaften und können vereinfacht in die rein vagal beeinflussten Parameter RMSSD und HF und die vergleichsweise stärker sympathisch beeinflussten Parameter SDNN, LF und VLF eingeteilt werden.

Dabei muss beachtet werden, dass durch die Berechnung der genannten HRV-Parameter lediglich eine Schätzung der dem Herzfrequenzsignal zugrunde liegenden Rhythmen erreicht werden kann, da der menschliche Organismus als biologisches System über komplexe Regelmechanismen verfügt, die mithilfe linearer Analysemethoden nicht vollständig beschrieben werden können (Task Force 1996). Für die Bestimmung und Interpretation von HRV-Komplexitätsmaßen existieren jedoch bislang keine einheitlichen Standards, weshalb sie in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

1.3.4 Alters- und verhaltensabhängige Änderungen der fetalen HRV

Im Rahmen der funktionellen Reifung des ANS kommt es zur Ausbildung verschiedener Regelkreise, die in der Lage sind, die fetale Herzfrequenz zu modulieren, und es entstehen autonome Rhythmen im fetalen Herzfrequenzsignal. Dadurch nimmt die fetale Herzfrequenzvariabilität im Verlauf der Schwangerschaft zu, was sich sowohl in einem Anstieg der Zeitbereichsparameter SDNN und RMSSD (Lange et al. 2005, Hoyer et al. 2009) als auch in einer Zunahme der spektralen Leistung über alle Frequenzbereiche hinweg äußert (David et al. 2007, Van Leeuwen et al. 2007). Diese Entwicklung verläuft jedoch nicht linear, sondern sie zeichnet sich vor der 32. SSW deutlicher ab als danach (DiPietro et al. 1996, Van Leeuwen et al. 2003, David et al. 2007). Ab der 33. SSW lässt sich eine zunehmende Streuung aller HRV-Parameter beobachten, die die Herausbildung der *behavioural states* und somit die fortschreitende Integration von Herzfrequenz und fetalem Verhalten markiert (Lange et al. 2005, Van Leeuwen et al. 2007).

Zwischen den verschiedenen Verhaltenszuständen bestehen Unterschiede bezüglich der autonomen Herzfrequenzmodulation, die sich mithilfe der fetalen HRV-Analyse nachweisen lassen. So konnte z. B. gezeigt werden, dass in 2F-typischen Herzfrequenzaufzeichnungen sowohl SDNN als auch RMSSD signifikant größere Werte annehmen als in ruhigeren, 1F-typischen Herzfrequenzmustern (Lange et al. 2009, Schneider et al. 2008, Hoyer et al. 2009). Die Gegenüberstellung von zwei charakteristischen Einzeldatensätzen führte bei David et al. zu der Vermutung, dass die Leistung im LF-Bereich in aktiven Herzfrequenzmustern deutlich stärker ausgeprägt ist als in ruhigen und sich die Leistung im HF-Bereich in Abhängigkeit vom Verhaltenszustand unterschiedlich verteilt (David et al. 2007). Van Laar et al. untersuchten 20 peripartuale EKG-Aufzeichnungen und stellten fest, dass die absolute Leistung sowohl in niedrigen als auch in hohen Frequenzbereichen im Zustand 2F signifikant größer ist als in 1F. Der Anteil der höheren Frequenzen (0,4-1,5 Hz) an der Gesamtleistung fällt jedoch im ruhigen Schlaf signifikant größer aus als im aktiven Zustand, in

dem die Leistung im niedrigen Frequenzbereich (0,04-0,15 Hz) anteilmäßig deutlich überwiegt (van Laar et al. 2009).

Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass sowohl die vagale als auch die sympathische Aktivität im aktiven Schlafzustand stärker ausgeprägt ist als im ruhigen. Betrachtet man jedoch den Anteil der sympathischen und parasympathischen Herzfrequenzmodulation an der gesamten HRV, so zeigt sich im aktiven Schlaf eine klare Dominanz des Sympathikus, während sich das sympathikovagale Gleichgewicht im ruhigen Schlafzustand ausgewogener gestaltet, so dass der vagalen Herzfrequenzmodulation im Zustand 1F eine relativ größere Bedeutung zuzukommen scheint als im aktiven Schlaf.

Aufgrund der unterschiedlich starken Beeinflussung der fetalen Schlafzustände durch den sympathischen und parasympathischen Zweig des ANS könnte eine getrennte Beobachtung der HRV-Entwicklung in den Zuständen 1F und 2F eine differenziertere Beurteilung der Reifung der beiden ANS-Anteile ermöglichen. Bisher ist bekannt, dass SDNN im Verlauf des letzten Trimenons in aktiven Herzfrequenzmustern zunimmt, während in ruhigen Datensätzen keine altersabhängigen SDNN-Veränderungen auftreten (Schneider et al. 2008, Hoyer et al. 2009). Van Laar et al. konnten zudem im Zustand 1F einen signifikanten Anstieg der Leistung im Frequenzbereich 0,4-1,5 Hz zwischen der 37. und 43. SSW nachweisen (van Laar et al. 2009). In aktiven Zuständen scheint also der Einfluss des Sympathikus, in ruhigen hingegen der Einfluss des Parasympathikus auf die Herzfrequenzmodulation mit fortschreitender Reifung zuzunehmen.

Neben dem GA und dem fetalen Verhaltenszustand beeinflussen weitere Faktoren die HRV. Hierzu gehören insbesondere die mittlere Herzfrequenz des Fetus (Lange et al. 2005) und das Vorhandensein pathologischer oder iatrogener Faktoren (Schneider et al. 2006, Schneider et al. 2010). Überdies hängt die fetale HRV vom Alter der Mutter, dem von der Mutter angegebenen Stressniveau und dem Ausmaß ihrer körperlichen Betätigung während der Schwangerschaft ab (DiPietro et al. 1996, May et al. 2010). Das Geschlecht des Kindes und der Untersuchungszeitpunkt haben dagegen bei Messungen zwischen 8 und 18 Uhr keine Auswirkungen auf die HRV (Lange et al. 2005).

2. Ziele der Arbeit

Im Verlauf der pränatalen Entwicklung bilden sich integrative Funktionen des autonomen Nervensystems heraus, die mit fortschreitendem Gestationsalter zu einem zunehmend koordinierten Zusammenspiel der verschiedenen Körperfunktionen führen und die Anpassung des fetalen Organismus an variierende Umwelt- und Verhaltensbedingungen ermöglichen. So kommt es zum Beispiel ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer zunehmenden Integration von körperlicher Aktivität und Herzfrequenz, die sich unter anderem in der Synchronisation fetaler Körperbewegungen und Herzfrequenzakzelerationen äußert und nach der 32. SSW die Ausbildung der von Nijhuis et al. (1982) beschriebenen Verhaltenszustände bewirkt. Die Untersuchung fetaler Herzfrequenzmuster erlaubt daher Rückschlüsse auf die funktionelle Reifung des autonomen und zentralen Nervensystems und bietet die Möglichkeit einer pränatalen Beurteilung des neurologischen Entwicklungsstands. Ein besseres Verständnis der intrauterinen Reifung autonomer und zentralnervöser Funktionen und ihrer Einflussfaktoren kann langfristig dazu beitragen, die pränatale Diagnostik fetaler Entwicklungsstörungen voranzubringen und neue oder bereits etablierte pränatale Therapieverfahren hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf das fetale Nervensystem zu evaluieren.

Ziel dieser Arbeit ist es, die alters- und verhaltensabhängige Entwicklung integrativer Leistungen des ANS zwischen der 22. und 41. SSW anhand der zeitlichen Korrelationen in fetalen Herzfrequenzmustern zu beschreiben. Bisher wurden fetale Herzfrequenzkurven zumeist nur visuell oder durch die Berechnung von Mittelwerten verschiedener HRV-Parameter in definierten Messzeiträumen untersucht, wodurch bereits wichtige Erkenntnisse über die funktionelle Reifung des ANS gewonnen werden konnten. Unter der Annahme, dass sich die durch die Heranreifung autonomer Regelkreise entstehenden integrativen Funktionen des ANS in einer Zunahme der zeitlichen Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal widerspiegeln, werden in der vorliegenden Arbeit die zeitlichen Korrelationen in fetalen Herzfrequenzmustern sowie deren Entwicklung in Abhängigkeit vom Gestationsalter und den sich herausbildenden fetalen Verhaltenszuständen untersucht. Zudem werden erstmals nicht nur die Mittelwerte, sondern auch der zeitliche Verlauf

linearer HRV-Parameter betrachtet, um die Dynamik der autonomen Herzfrequenzmodulation sowie deren alters- und verhaltensabhängige Entwicklung quantitativ zu beschreiben.

Folgende Hypothesen liegen der Arbeit zugrunde:

- I. Im Zuge der Entwicklung integrativer Funktionen des ANS bilden sich im fetalen Herzfrequenzsignal zeitliche Abhängigkeiten heraus, die sich mit fortschreitendem GA über zunehmende Zeithorizonte erstrecken.

Die zeitlichen Korrelationen fetaler Herzfrequenzmuster differenzieren sich im Schwangerschaftsverlauf im Rahmen der sich herausbildenden Verhaltenszustände.

- II. Die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs linearer HRV-Parameter erlaubt Rückschlüsse auf die Dynamik der autonomen Herzfrequenzmodulation.

Die zeitlichen Korrelationen dieser autonomen Aktivierungsmuster verändern sich mit fortschreitender Reifung in Abhängigkeit vom fetalen Verhaltenszustand.

3. Methodik

3.1 Probanden

Untersucht wurden 114 gesunde Feten zwischen der vollendeten 21. und 40. Schwangerschaftswoche (siehe Abbildung 7). Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine unauffällig verlaufende Schwangerschaft, auf die keines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf:

- Mehrlingsschwangerschaft
- bekannte Herzerkrankung oder Diabetes mellitus der Mutter
- herzfrequenzwirksame Medikation während der Schwangerschaft
- Nikotin-, Alkohol- oder Drogenkonsum der Mutter
- Gabe synthetischer Steroide bei drohender Frühgeburt
- Wehentätigkeit zum Zeitpunkt der Untersuchung
- intrauterine Wachstumsretardierung des Fetus
- bekannte Chromosomenaberration des Fetus
- sonografisch festgestellte Fehlbildung des Fetus
- fetale Herzrhythmusstörung

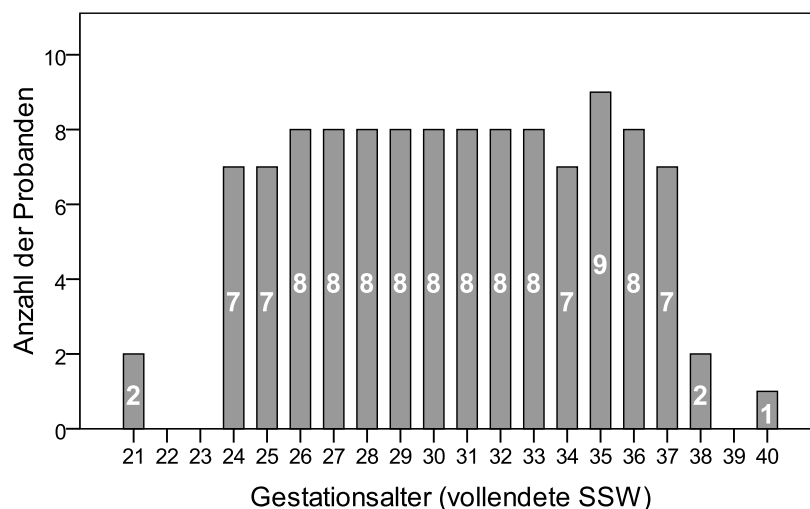


Abbildung 7: Altersverteilung der 114 untersuchten Feten, auf abgeschlossene Schwangerschaftswochen gerundet.

Das mittlere Alter der Mütter zum Messzeitpunkt betrug 29 Jahre (Streuung: 19-42 Jahre). Von den 114 Probandinnen befanden sich 60 (52,6%) in ihrer ersten Schwangerschaft, 46 (40,3%) hatten bereits ein oder mehrere Kinder geboren.

Alle Frauen waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie volljährig und stimmten der Studienteilnahme nach einer ausführlichen schriftlichen und mündlichen Aufklärung über die Ziele und Methoden der Untersuchung in einer schriftlichen Einverständniserklärung zu. Die Probandeninformation, die Einverständniserklärung sowie das verwendete Untersuchungsprotokoll sind der Arbeit als Anhang beigelegt.

Nach der Entbindung erhielten alle Teilnehmerinnen einen Fragebogen zum neonatalen *outcome* (siehe Anhang), der von 85 Frauen (74,6%) beantwortet wurde. Von den 85 Kindern, über die Informationen vorliegen, sind 36 männlich (42,4%) und 49 weiblich (57,6%). In sieben Fällen handelte es sich um eine Frühgeburt (zwischen 33. und 37. SSW). Das mittlere Geburtsgewicht betrug 3460 Gramm. Fünf Minuten nach der Geburt erreichten alle 85 Kinder einen APGAR-Score von 7 oder mehr Punkten.

3.2 Datengewinnung

Von jedem Fetus wurde ein 30-minütiges Magnetokardiogramm mit einer Abtastrate von 1024 Hz aufgezeichnet. Die Datengewinnung orientierte sich an den im Jahr 2003 von Grimm et al. empfohlenen fMKG-Standards.

Alle Messungen wurden mit dem Vektormagnetografen *ARGOS 200* (195 Kanäle, *ATB Chieti*, Italien) in einer magnetisch abgeschirmten Kammer (*AK 3b*, *Vakuumschmelze Hanau*) im Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt (siehe Abbildung 8). Nach sonografischer Lagebestimmung des Fetus und Entfernung aller metallischen Gegenstände vom Körper der Probandin wurde das Kryostat des Messgerätes so nah wie möglich über dem fetalen Herzen positioniert. Die Lagerung der Mutter auf dem Untersuchungstisch erfolgte dabei in bequemer Rückenlage ohne direkten Kontakt zum Kryostat. In einigen Fällen musste die Messung in Seitenlage stattfinden, um eine Kompression der Vena cava

inferior zu vermeiden. Des Weiteren wurde parallel zur fMKG-Messung über drei bipolare Brustwandableitungen ein EKG der Mutter aufgezeichnet, um eine spätere Differenzierung zwischen mütterlicher und fetaler Herzaktivität zu erleichtern. Durch eine kontinuierliche Video- und Tonüberwachung war das Wohlergehen der Probandin während der gesamten 30-minütigen Messung gewährleistet. Die Untersuchungen fanden zwischen 8 und 18 Uhr statt und erfolgten in einer ruhigen, stressfreien Umgebung.

Das Studiendesign wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena geprüft und genehmigt.



Abbildung 8: Lagerung der Probandin unter dem Biomagnetometer (links) und magnetische Abschirmung der Messkammer im Biomagnetischen Zentrum Jena (rechts). Fotos: Mit freundlicher Genehmigung von Anja Rudolph.

Um das für die HRV-Analyse benötigte NN-Tachogramm der fetalen Herzschläge erstellen zu können, war nach Abschluss der Messung eine Nachbearbeitung des magnetischen Signals notwendig. Diese erfolgte mithilfe des speziell dafür entwickelten Computerprogramms *MFI View* (Hersteller: *BMD Sys GmbH*), welches die mütterlichen Signalanteile im MKG eliminiert, indem es die Methode der *blind source separation* mit der adaptiven Subtraktion des gemittelten mütterlichen QRS-Komplexes kombiniert (Ziehe und Müller 1998, Comani et al. 2004, DiPietroPaolo et al. 2006). Anschließend wählt es die Kanäle mit dem besten Signal-Rausch-Verhältnis aus und detektiert die fetalen Herzschläge im so bereinigten fMKG-Signal mithilfe eines gemittelten

fetalen QRS-Komplexes (DiPietroPaolo et al. 2005). Nach manueller Korrektur offensichtlicher Fehldetektionen erstellt das Programm eine Liste der fetalen RR-Intervalle, aus der schließlich das RR-Tachogramm generiert werden konnte.

Zuletzt erfolgte eine Überprüfung des RR-Tachogramm auf verbleibende Fehldetektionen, technisch bedingte Artefakte und Extrasystolen, deren Anteil jedoch maximal 5% der gesamten Messzeit betragen durfte. Mithilfe eines speziellen Korrekturprogramms, erstellt mit *MATLAB R2009a*, wurden die gefundenen Fehldetektionen und Artefakte linear interpoliert und ektope Herzschläge entfernt (Bauer 2010), so dass ein für die HRV-Analyse geeignetes fetales NN-Tachogramm entstand.

3.3 Klassifikation ruhiger und aktiver Herzfrequenzmuster

Im nächsten Schritt wurden die aufgezeichneten Herzfrequenzkurven von vier unabhängigen Untersuchern hinsichtlich des fetalen Aktivitätszustands beurteilt. Die Klassifikation ruhiger und aktiver Herzfrequenzmuster (*fetal heart rate patterns*, fHRP) erfolgte dabei visuell anhand der im Jahr 2008 von Schneider et al. aufgestellten Kriterien (siehe Tabelle 2). Diese orientieren sich an den 1982 von Nijhuis et al. definierten Herzfrequenzmustern, können im Gegensatz zu diesen jedoch bereits vor der 32. SSW angewandt werden.

Tabelle 2: Definition der Herzfrequenzmuster I und II (nach Schneider et al. 2008)

Gestationsalter	fHRP I (ruhig)	fHRP II (aktiv)
vor 32 SSW	stabile Herzfrequenz (visuell bestimmte Grundlinie variiert weniger als 10 SpM / 3 min) mit niedriger Oszillationsbreite (< 10 SpM), isolierte Akzelerationen, Grundlinie < 160 SpM	instabile Herzfrequenz mit Oszillationsbreite > 10 SpM, Herzfrequenz > 160 SpM wird nur während Akzelerationen erreicht (falls vorhanden)
nach 32 SSW	ebenso	variable Herzfrequenz mit Oszillationsbreite > 10 SpM, häufige Akzelerationen, Herzfrequenz > 160 SpM wird nur während Akzelerationen erreicht

fHRP: fetales Herzfrequenzmuster; SSW: Schwangerschaftswochen; SpM: Schläge pro Minute

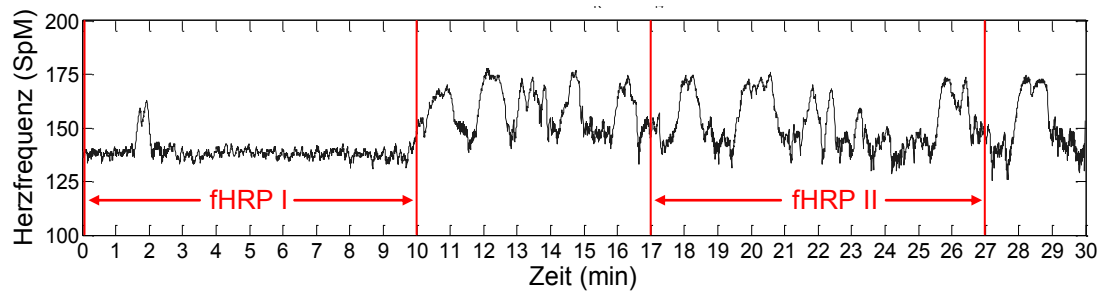


Abbildung 9: 30-minütige Herzfrequenzaufzeichnung eines Fetus in der 38. Woche, aus der sowohl ein 10-minütiges ruhiges (fHRP I) als auch ein 10-minütiges aktives Herzfrequenzmuster (fHRP II) extrahiert werden konnten.

Anschließend wurden aus den 30-minütigen Messungen 10-minütige Abschnitte ausgewählt, die jeweils repräsentativ für eines der Muster fHRP I oder fHRP II waren (siehe Abbildung 9). Die Zuordnung der Signalabschnitte zu einem der beiden Aktivitätszustände erfolgte dabei nur unter der Voraussetzung, dass die Klassifikation bei mindestens drei der vier Untersucher übereinstimmte. Auf diese Weise konnten bei 20 Messungen sowohl fHRP I als auch fHRP II und bei weiteren 87 Messungen jeweils eines der beiden Muster entnommen werden. Bei den restlichen sieben Messungen waren weder fHRP I noch fHRP II in ausreichender Länge vorhanden, so dass insgesamt 39 ruhige und 88 aktive Datensätze entstanden. Die Altersverteilung dieser 10-minütigen Datensätze ist in Abbildung 10 dargestellt.

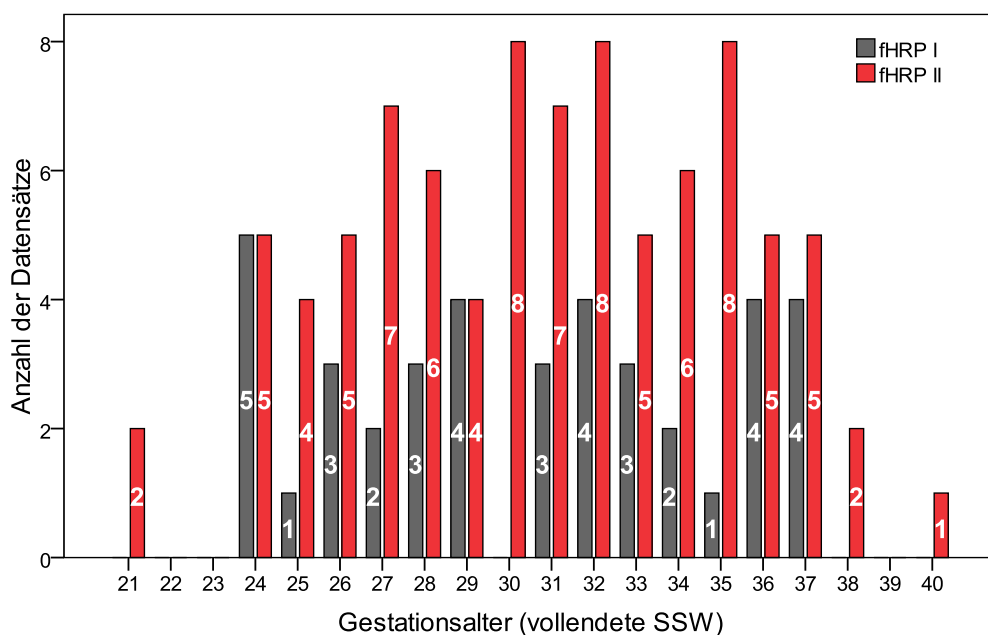


Abbildung 10: Altersverteilung der 10-minütigen Datensätze, auf abgeschlossene Schwangerschaftswochen gerundet (fHRP I: ruhiges Herzfrequenzmuster; fHRP II: aktives Herzfrequenzmuster).

3.4 Signalanalyse

Die im Folgenden beschriebenen signalanalytischen Schritte wurden sowohl für die 30-minütigen Ausgangsdatensätze als auch für die 10-minütigen, als fHRP I oder II klassifizierten Herzfrequenzmuster durchgeführt. Die Berechnungen erfolgten mit dem im Rahmen medizintechnischer Bachelorarbeiten entstandenen Programm *HRV_AKFAAnalyse*, das mithilfe des Softwarepakets *MATLAB R2009a* (Hersteller: *The MathWorks*) erstellt wurde (Bauer 2010, Feuker 2010).

3.4.1 Berechnung der Zeitverlaufskurven klassischer HRV-Parameter

Zunächst wurden Zeitverlaufskurven klassischer HRV-Parameter berechnet, indem der jeweilige HRV-Parameter in einem Fenster definierter Länge ermittelt und durch sukzessive Verschiebung dieses Fensters über das NN-Tachogramm in seinem zeitlichen Verlauf dargestellt wurde (siehe Abbildung 11). Die Fensterverschiebung erfolgte dabei in Abständen von jeweils 1 s. Der Wert des Parameters wurde stets dem Zeitpunkt der Fenstermitte zugeordnet.

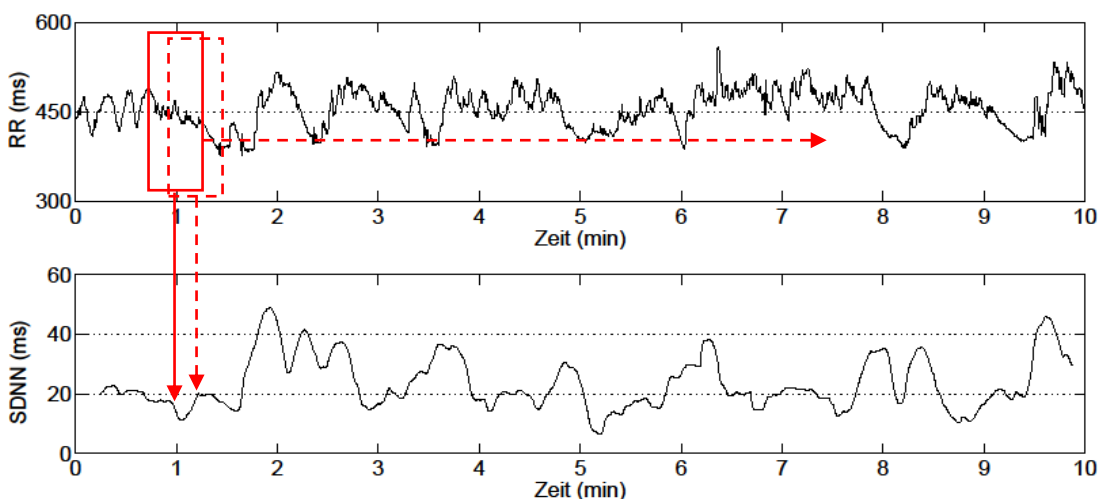


Abbildung 11: Erstellung eines Parameterzeitverlaufs, hier am Beispiel von SDNN.

Da die verschiedenen HRV-Parameter unterschiedlich schnelle Rhythmen im Herzfrequenzsignal repräsentieren, musste die Fensterlänge für jeden Parameter so gewählt werden, dass die ihm zugrunde liegenden Rhythmen

sicher erfasst werden konnten. Die verwendeten Fensterlängen resultieren aus Voruntersuchungen von Medizintechnikstudierenden der Fachhochschule Jena (Ludwig 2009, Tetschke 2009, Feuker 2010, Bauer 2010). Die HRV-Frequenzparameter wurden logarithmiert, um eine annähernde Normalverteilung der Werte zu erreichen.

Tabelle 3 fasst die berechneten HRV-Parameter und die Fensterlängen, die zur Erstellung ihrer Zeitverläufe genutzt wurden, zusammen.

Tabelle 3: HRV-Parameter und für deren Berechnung verwendete Fensterlängen

HRV-Parameter	Fensterlänge
RMSSD	10 s
SDNN	30 s
ln(HF) nach David et al. (0,4-1,7 Hz)	10 s
ln(LF) nach David et al. (0,08-0,2 Hz)	30 s
ln(VLF) nach David et al. (0,02-0,08 Hz)	120 s

HRV: *heart rate variability*; RMSSD: *root mean square of successive differences*;

SDNN: *standard deviation of normal-to-normal beat intervals*;

HF: *high frequency*; LF: *low frequency*; VLF: *very low frequency*

3.4.2 Berechnung der Autokorrelationsfunktion

Im nächsten Schritt wurden sowohl die Zeitverläufe der klassischen HRV-Parameter als auch das RR-Tachogramm selbst auf das Vorhandensein periodischer Signalanteile untersucht, indem die Autokorrelationsfunktion (AKF) der jeweiligen Zeitreihe berechnet wurde.

Bei der Autokorrelation handelt es sich um eine statistische Methode, bei der eine zu untersuchende Zeitreihe sukzessive gegen sich selbst verschoben und jeweils mit sich selbst verglichen wird. Für jede Verschiebung, die so genannte Korrelationstiefe τ , wird der Korrelationskoeffizient r berechnet, welcher den mittleren linearen statistischen Zusammenhang der gemessenen Zufallsgröße $x(t)$ zu den Zeitpunkten t und $t + \tau$ beschreibt (Wernstedt 1989) und Werte zwischen -1 (maximal negative Korrelation) und 1 (maximal positive Korrelation, d. h. das verschobene Signal stimmt mit der Originalzeitreihe überein) annehmen kann.

Definitionsgemäß beginnt die AKF immer mit einer maximal positiven Korrelation zum Verschiebungszeitpunkt $\tau = 0$ und fällt dann mehr oder

weniger steil ab. Treten innerhalb der untersuchten Zeitreihe periodisch wiederkehrende Muster auf, so weist die dazugehörige AKF lokale Maxima bei denjenigen Korrelationstiefen auf, die dem zeitlichen Abstand der auftretenden Signalmuster entsprechen. Liegt hingegen ein unregelmäßiges Rauschsignal vor, so fällt die AKF initial steil ab und schwankt dann um den Wert 0 (siehe Abbildung 12).

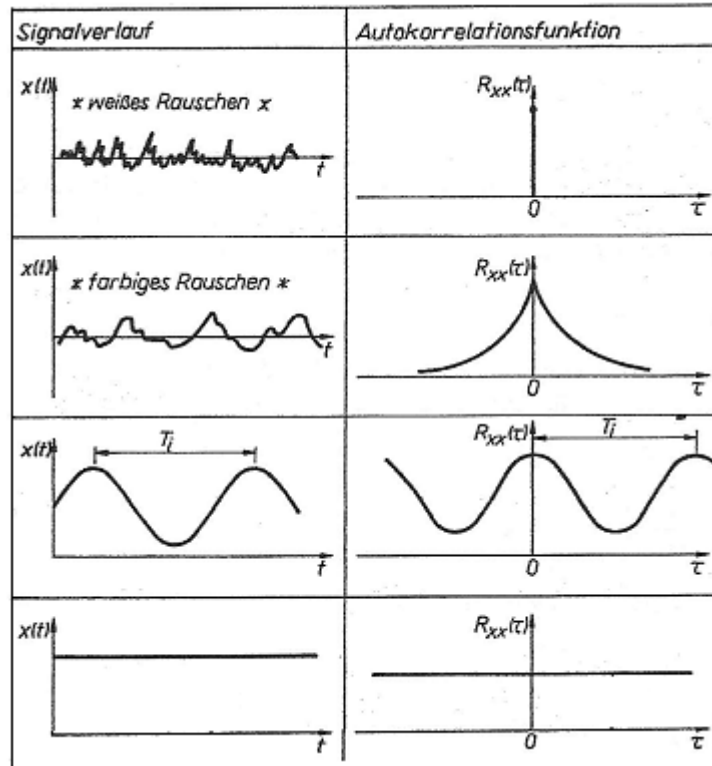


Abbildung 12: Verschiedene Signalverläufe und ihre Autokorrelationsfunktionen (entnommen aus Wernstedt 1989, S. 82). Von oben nach unten: weißes Rauschen, farbiges Rauschen, Sinussignal, konstantes Signal.

Die Autokorrelationsfunktion kann dazu verwendet werden, innere Zusammenhänge in Signalen aufzudecken und Systemmodelle zu entwickeln (Wernstedt 1989). Durch ihre Anwendung auf fetale Herzfrequenzaufzeichnungen können periodisch wiederkehrende Muster im fetalen Herzfrequenzsignal sichtbar gemacht werden, die die Funktion und Entwicklung autonomer Regelkreise zur fetalen Herzfrequenzmodulation widerspiegeln.

Die AKF eines fetalen Herzfrequenzsignals wird in erheblichem Maß von der Häufigkeit und Dauer auftretender Akzelerationen und Dezelerationen beeinflusst. Sie weist lokale Maxima bei denjenigen Korrelationstiefen auf,

die dem zeitlichen Abstand der einzelnen Akzelerationen entsprechen, und fällt umso flacher ab, je länger die Akzelerationen andauern (siehe Abbildung 13). Dementsprechend wird die AKF der Parameterzeitverläufe hauptsächlich durch die Häufigkeit und Dauer vorhandener *Parameterpeaks* beeinflusst. Treten in der untersuchten Zeitreihe keine deutlichen *peaks* bzw. weder Akzelerationen noch Dezelerationen auf, ähnelt die AKF der des in Abbildung 12 dargestellten farbigen Rauschens (siehe auch Abbildung 14).

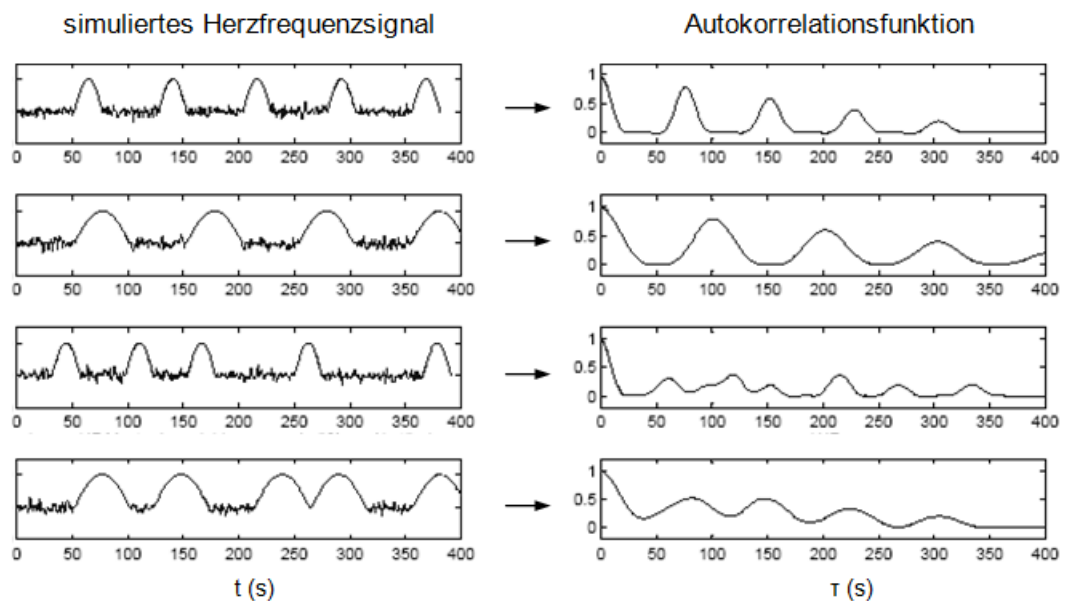


Abbildung 13: Simulierte Herzfrequenzmuster und ihre Autokorrelationstunktionen. Von oben nach unten: kurze Akzelerationen in Abständen von je 75 s, lange Akzelerationen in Abständen von je 100 s, kurze Akzelerationen in unregelmäßigen Abständen, lange Akzelerationen in unregelmäßigen Abständen.

Da die inhaltliche Aussagekraft der AKF mit zunehmender Verschiebung abnimmt, weil immer weniger Werte miteinander verglichen werden können, erfolgte die Berechnung bis zu einer Korrelationstiefe von $\tau = 300$ s, so dass für die 10-minütigen Datensätze bei maximaler Verschiebung noch eine Überlappung von 50% gegeben war (siehe Abbildung 14).

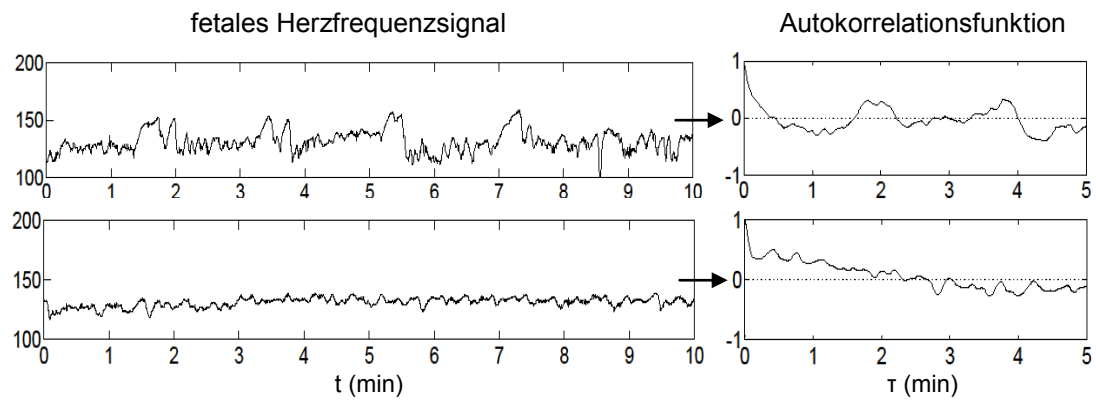


Abbildung 14: Fetale Herzfrequenzmuster und ihre Autokorrelationsfunktionen. Oben: aktives Muster (fHRP II). Unten: ruhiges Muster (fHRP I).

3.4.3 Berechnung der AKF-Parameter

Um die Ausprägung der zeitlichen Korrelationen im RR-Signal und in den Parameterzeitverläufen quantifizieren zu können, wurden anhand der jeweiligen Autokorrelationsfunktion verschiedene Parameter berechnet. Die Wahl der Parameter erfolgte auf der Grundlage umfangreicher Voranalysen und hatte die Beschreibung reife- und verhaltensabhängiger Änderungen der AKF zum Ziel (Ludwig 2009, Tetschke 2009, Bauer 2010, Feuker 2010).

Zunächst wurden Flächen unter der AKF bestimmt, um die Ausprägung der zeitlichen Korrelationen in festgelegten Zeitbereichen zu bestimmen. Dabei wurde negativen Korrelationswerten die gleiche Bedeutung beigemessen wie positiven, indem die Flächeninhalte oberhalb und unterhalb der x-Achse addiert und so Absolutwerte für die Fläche unter der Kurve ermittelt wurden (siehe Abbildung 15).

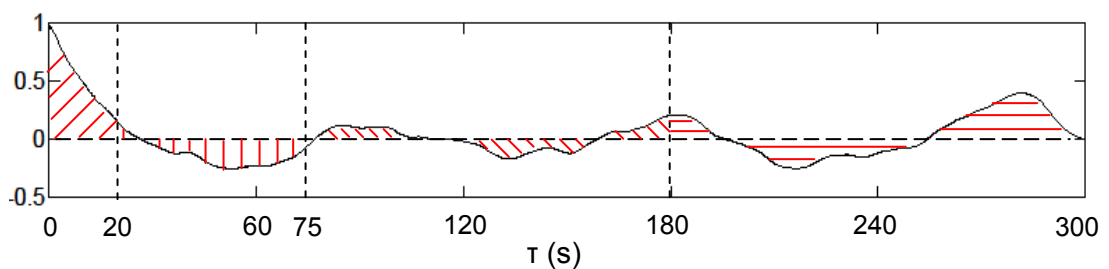


Abbildung 15: Flächenberechnung unter der AKF. /// : Area_0_20; $| |$: Area_20_75; \\ : Area_75_180; $=$: Area_180_300. Die Addition dieser vier Flächeninhalte ergibt Area_TOTAL.

Als Maß für die Steilheit des initialen Abfalls der AKF wurde der Korrelationskoeffizient r zum Verschiebungszeitpunkt $\tau = 10$ s berechnet. Je höher der Wert dieses Parameters ausfällt, desto flacher verläuft der Abfall der Kurve. Da der initiale Abfall der $\ln(\text{VLF})$ -AKF aufgrund der langsamen VLF-Rhythmen weniger steil verläuft als der der anderen AKFs, war hier eine Anpassung des Parameters nötig: Als Maß für die Anstiegssteilheit der $\ln(\text{VLF})$ -AKF wurde die Korrelation r bei $\tau = 30$ s gewählt (siehe Abbildung 16).

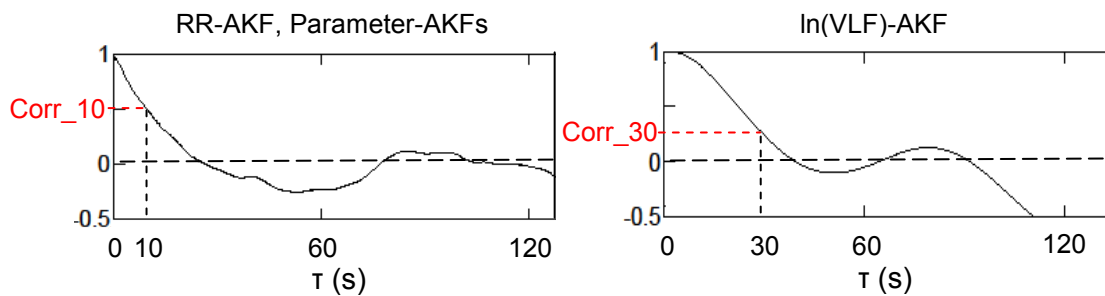


Abbildung 16: Anstiegsberechnung. Im Gegensatz zur RR-AKF und den anderen Parameter-AKFs (links) wurde bei der $\ln(\text{VLF})$ -AKF die Korrelation zum Verschiebungszeitpunkt $\tau = 30$ s als Maß für die Anstiegssteilheit gewählt (rechts).

Außerdem erfolgte die Berechnung von Flächenperzentilen, um Unterschiede in der Verteilung der zeitlichen Korrelationen zu erfassen. Die Perzentile geben die Korrelationstiefen an, bei denen – ausgehend vom Koordinatenursprung – 20, 40, 60 bzw. 80 Prozent der absoluten Fläche unter der AKF erreicht werden (siehe Abbildung 17).

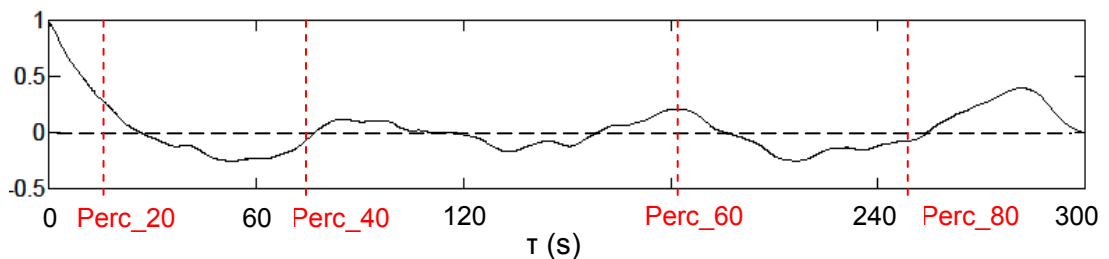


Abbildung 17: Perzentilberechnung. Zwischen zwei Perzentilen liegt jeweils ein Fünftel der absoluten Fläche unter der AKF.

In Tabelle 4 werden die berechneten AKF-Parameter noch einmal zusammengefasst. Abbildung 18 bietet eine Übersicht über das gesamte signalanalytische Vorgehen.

Tabelle 4: Berechnete AKF-Parameter

AKF-Parameter	Beschreibung
Area_TOTAL	absolute Fläche unter der gesamten AKF (0-300 s)
Area_0_20	absolute Fläche unter der AKF im Bereich 0-20 s
Area_20_75	absolute Fläche unter der AKF im Bereich 20-75 s
Area_75_180	absolute Fläche unter der AKF im Bereich 75-180 s
Area_180_300	absolute Fläche unter der AKF im Bereich 180-300 s
Corr_10 / Corr_30	Korrelation r bei einer Korrelationstiefe von $\tau = 10$ s / $\tau = 30$ s
Perc_20	Lage des 20%-Perzentils der absoluten Fläche unter der AKF
Perc_40	Lage des 40%-Perzentils der absoluten Fläche unter der AKF
Perc_60	Lage des 60%-Perzentils der absoluten Fläche unter der AKF
Perc_80	Lage des 80%-Perzentils der absoluten Fläche unter der AKF

AKF: Autokorrelationsfunktion

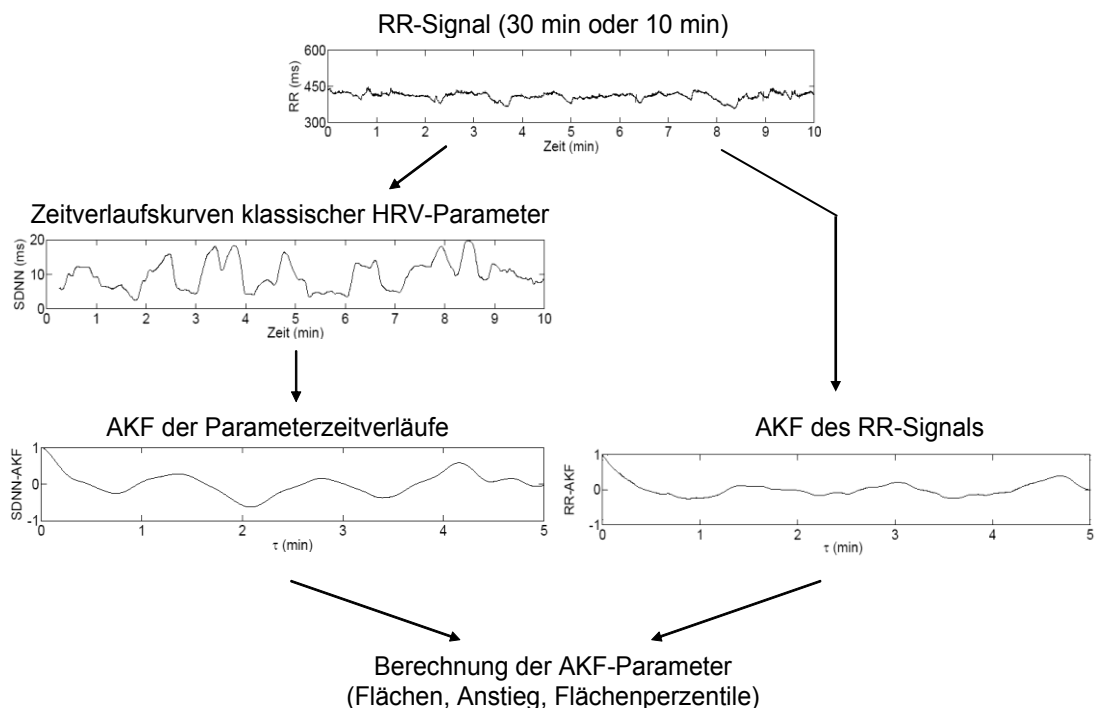


Abbildung 18: Übersicht Signalanalyse.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit *SPSS Statistics*, Version 17.0, und bestand aus einer linearen Regressionsanalyse sowie aus nichtparametrischen Gruppenvergleichen mithilfe des Mann-Whitney-Tests. Aufgrund des explorativen Studiencharakters wurde trotz multiplen Testens auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus verzichtet und für jeden getesteten Parameter eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$ gewählt.

3.5.1 Lineare Regression zur Bestimmung der Reifeabhängigkeit

Im ersten Schritt wurde für alle berechneten AKF-Parameter eine lineare Regression in Abhängigkeit vom Gestationsalter über den gesamten Untersuchungszeitraum durchgeführt. Für die Identifikation signifikant altersabhängiger Parameter, die in den folgenden Schritten genauer untersucht werden sollten, wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ gewählt.

3.5.2 Nichtparametrischer Vergleich verschiedener Altersgruppen

Anschließend wurden die Parameter, für die in der linearen Regression eine signifikante Altersabhängigkeit nachgewiesen werden konnte, mithilfe des Mann-Whitney-Tests für ungepaarte Stichproben auf Größenunterschiede zwischen benachbarten GA-Gruppen geprüft, um die Dynamik ihrer Entwicklung genauer nachzuvollziehen. Dafür erfolgte eine Aufteilung der Probanden nach der Anzahl der abgeschlossenen Schwangerschaftswochen auf folgende vier Altersgruppen:

- Gruppe 1: vollendete 21.-27. SSW (32 Probanden, 11x fHRP I, 23x fHRP II)
- Gruppe 2: vollendete 28.-31. SSW (32 Probanden, 10x fHRP I, 25x fHRP II)
- Gruppe 3: vollendete 32.-34. SSW (23 Probanden, 9x fHRP I, 19x fHRP II)
- Gruppe 4: vollendete 35.-40. SSW (27 Probanden, 9x fHRP I, 21x fHRP II)

Als signifikante Entwicklungssprünge wurden Größenunterschiede zwischen benachbarten GA-Gruppen mit einem p-Wert $< 0,05$ angesehen.

3.5.3 Nichtparametrischer Vergleich der Aktivitätszustände

Abschließend wurde in den 10-minütigen Datensätzen geprüft, ob sich die zeitlichen Korrelationen ruhiger und aktiver Herzfrequenzmuster voneinander unterscheiden. Dazu wurden die AKF-Parameter in jeder der vier Altersgruppen mithilfe des Mann-Whitney-Tests auf Größenunterschiede zwischen fHRP I und fHRP II untersucht, wobei das Signifikanzniveau wiederum auf $\alpha = 0,05$ festgelegt wurde. Um die Voraussetzung ungepaarter Stichproben für den Mann-Whitney-Test zu erfüllen, wurde von jedem Fetus nur ein 10-minütiger Datensatz berücksichtigt (siehe Abbildung 19).

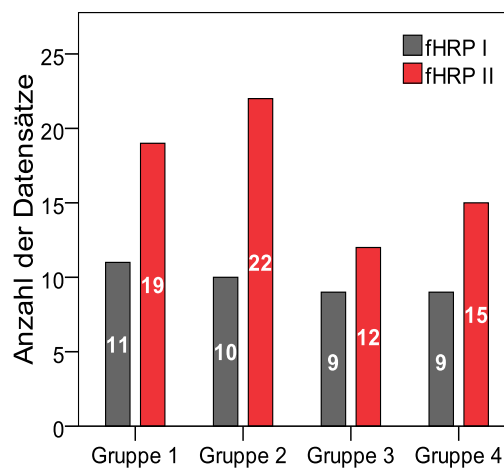


Abbildung 19: Altersverteilung der 10-minütigen Datensätze, die mithilfe des Mann-Whitney-Tests auf verhaltensabhängige Unterschiede untersucht wurden.

Abbildung 20 fasst die Methodik der statistischen Auswertung zusammen.

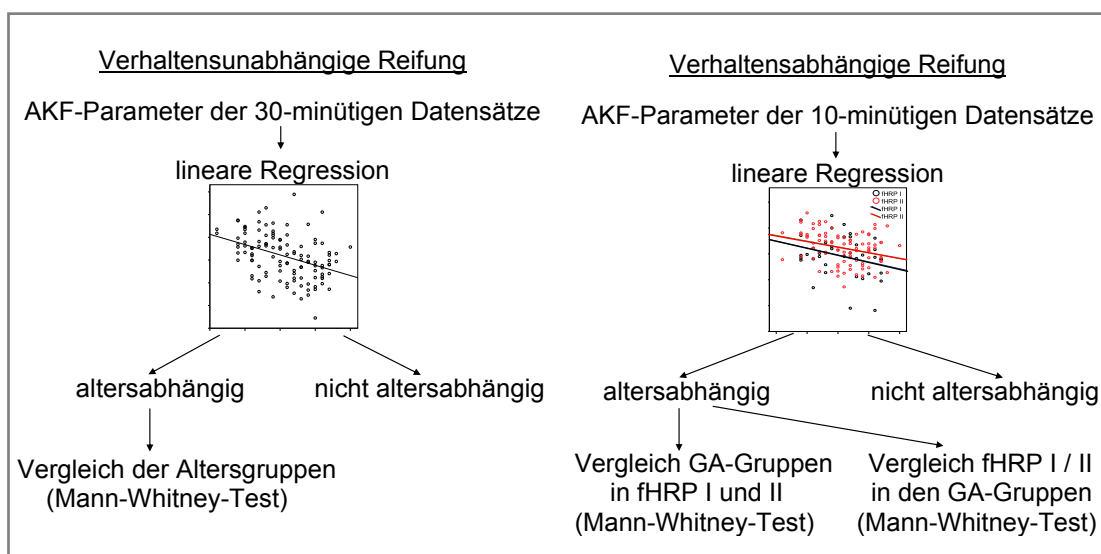


Abbildung 20: Übersicht Statistik.

3.6 Grafische Darstellung der Ergebnisse

3.6.1 Gegenüberstellung gemittelter Autokorrelationsfunktionen

Um die Entwicklung der AKF im Schwangerschaftsverlauf zu veranschaulichen, wurde für jede der vier Altersgruppen eine Mittelwert-AKF berechnet und grafisch dargestellt. In diesen Diagrammen wurde zudem die Entwicklung derjenigen AKF-Parameter, für die in der linearen Regression eine signifikante Altersabhängigkeit nachgewiesen werden konnte, durch Pfeile hervorgehoben, so dass sich die reifungsbedingten Veränderungen der AKF mit einem Blick erfassen lassen. Zum besseren Verständnis wird in Abbildung 21 ein Beispiel für ein solches Ergebnisdiagramm dargestellt und ausführlich erläutert.

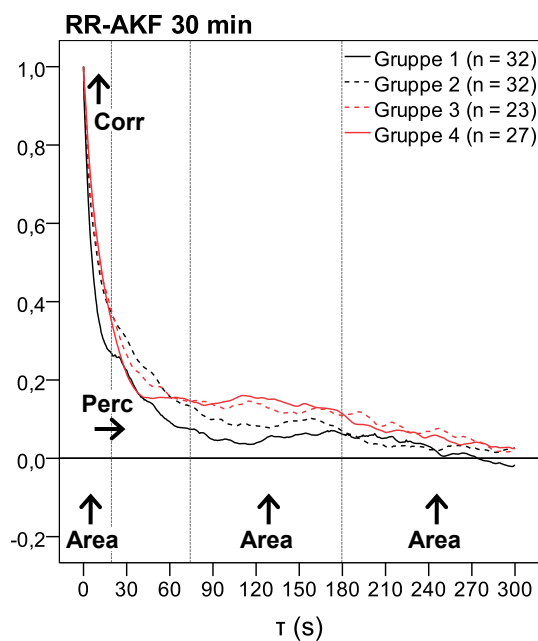


Abbildung 21: Gemittelte RR-AKFs der 30-minütigen Datensätze. Für jede Altersgruppe ist die Mittelwert-AKF dargestellt. Die Senkrechten bei 20 s, 75 s und 180 s markieren die Korrelationstiefen für die Bestimmung der AKF-Flächenparameter. Signifikant altersabhängige Veränderungen der AKF, die durch lineare Regression nachweisbar waren, wurden durch Pfeile hervorgehoben (Area \uparrow/\downarrow : Flächenzu- oder -abnahme im entsprechenden Zeitbereich, Corr \uparrow/\downarrow : Zu- oder Abnahme der Korrelation bei $\tau = 10$ s; Perc \rightarrow/\leftarrow : Perzentilverschiebung nach rechts oder links).

3.6.2 Erstellung von Boxplotdiagrammen

Zur Veranschaulichung altersabhängiger Veränderungen und signifikanter Entwicklungssprünge einzelner AKF-Parameter wurden Boxplotdiagramme erstellt. Die *boxplots* geben die Verteilung des AKF-Parameters innerhalb der vier Altersgruppen an. Signifikante Unterschiede zwischen benachbarten GA-Gruppen, die sich mithilfe des Mann-Whitney-Tests nachweisen ließen, wurden jeweils durch Pfeile markiert (siehe Abbildung 22).

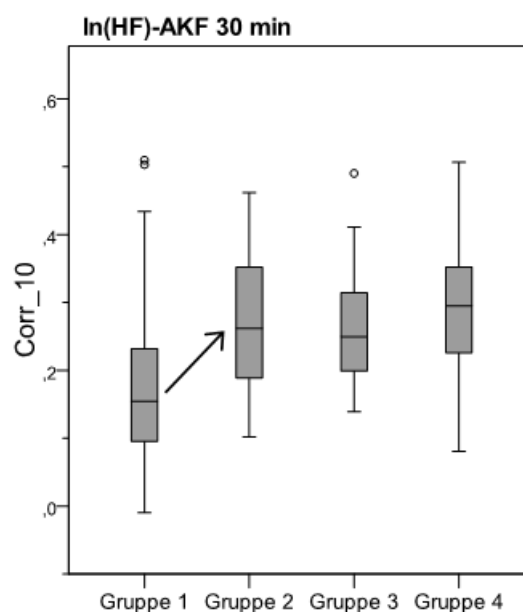


Abbildung 22: Altersabhängige Entwicklung des Parameters Corr_10 in der ln(HF)-AKF der 30-minütigen Datensätze. Der Pfeil markiert einen signifikanten Anstieg des Parameters Corr_10 von Gruppe 1 zu Gruppe 2.

Die *boxplots* für die 10-minütigen aktiven und ruhigen Herzfrequenzmuster wurden in gemeinsamen Diagrammen gegenübergestellt. Auch in diesen Diagrammen wurden signifikante Entwicklungssprünge zwischen benachbarten Altersgruppen durch Pfeile markiert. Falls sich innerhalb einer GA-Gruppe mithilfe des Mann-Whitney-Tests signifikante Unterschiede zwischen den fHRP I- und fHRP II-Datensätzen nachweisen ließen, wurden diese zudem durch die Angabe des p-Werts hervorgehoben (siehe Abbildung 23).

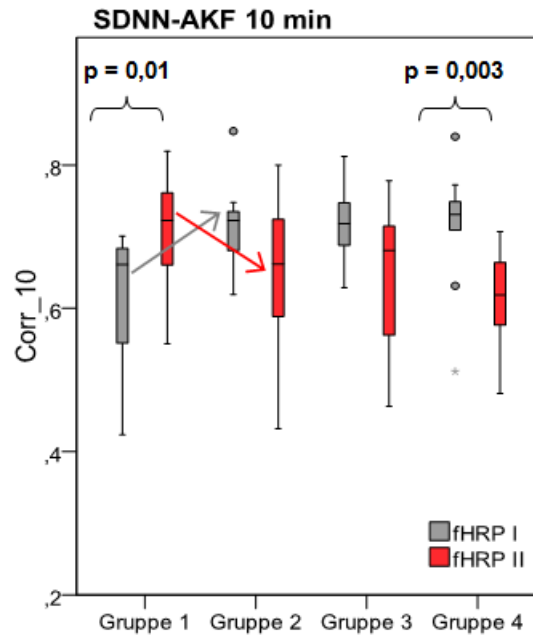


Abbildung 23: Altersabhängige Entwicklung des Parameters Corr_10 in der SDNN-AKF der 10-minütigen Datensätze. Die Pfeile markieren signifikante Größenunterschiede des Parameters Corr_10 von Gruppe 1 zu Gruppe 2 sowohl in fHRP I als auch in fHRP II. Die angegebenen p-Werte weisen auf signifikante Unterschiede zwischen fHRP I und fHRP II in den Altersgruppen 1 und 4 hin.

4. Ergebnisse

Bei der Auswertung der Ergebnisse fiel auf, dass die Zeitverläufe der HRV-Zeitbereichsparameter gegenüber denen der HRV-Frequenzparameter mehr signifikant altersabhängige Veränderungen aufwiesen und sich im Rahmen der entstehenden Verhaltenszustände auch deutlicher differenzieren, so dass sie die alters- und verhaltensabhängige Entwicklung der autonomen Herzfrequenzregulation insgesamt etwas besser widerzuspiegeln scheinen. Die folgende Ergebnisdarstellung beschränkt sich deshalb zugunsten der Übersichtlichkeit auf die Untersuchung des RR-Signals und der RMSSD- und SDNN-Zeitverläufe. Die Ergebnisse für die HRV-Frequenzparameter werden denen der Zeitbereichsparameter im Anhang tabellarisch gegenübergestellt und im Diskussionsteil der Arbeit eingehend besprochen.

4.1 Entwicklung zeitlicher Korrelationen im RR-Signal

4.1.1 Verhaltensunabhängige Reifung

In der RR-AKF der 30-minütigen Ausgangsdatensätze konnten durch lineare Regression zahlreiche reifungsbedingte Veränderungen nachgewiesen werden (siehe Abbildung 24 und Ergebnistabellen im Anhang). Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der absoluten Fläche unter der gesamten AKF und in den Bereichen 0-20 s, 75-180 s und 180-300 s, d. h. die Ausprägung zeitlicher Korrelationen im fetalen Herzfrequenzsignal nimmt altersabhängig zu. Eine signifikante Rechtsverschiebung des 20. und 40. Flächenperzentils deutet zudem auf eine reifungsbedingte Umverteilung der Korrelationen in Richtung höherer Zeithorizonte hin.

Überdies war in der linearen Regression ein altersbedingter Anstieg der Korrelation zum Zeitpunkt $\tau = 10$ s nachweisbar; der initiale Abfall der RR-AKF wird also mit fortschreitender Reifung flacher. Der signifikante Mittelwertunterschied des Parameters Corr_10 zwischen den GA-Gruppen 1 und 2 im Mann-Whitney-Test ($p = 0,001$) zeigt an, dass sich diese Entwicklung insbesondere zwischen der 22. und 32. SSW vollzieht (siehe Abbildung 24).

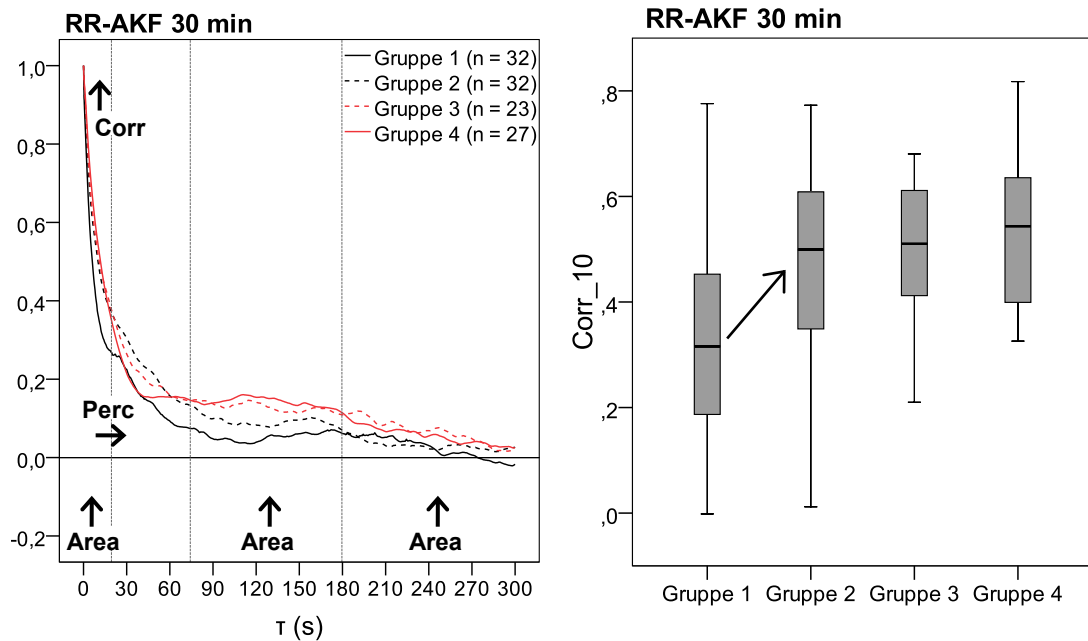


Abbildung 24: Gemittelte RR-AKFs der 30-minütigen Datensätze (links) und altersabhängige Entwicklung des Parameters Corr_10 (rechts). Zur Erläuterung der Diagramme siehe Seite 51-53.

4.1.2 Verhaltensabhängige Reifung

In der RR-AKF der 10-minütigen, ruhigen Herzfrequenzmuster (fHRP I) ergab die lineare Regression für keinen der berechneten Parameter eine signifikante Altersabhängigkeit. Der Wert der Korrelation zum Zeitpunkt $\tau = 10$ s steigt im Mann-Whitney-Test jedoch von Gruppe 3 zu Gruppe 4 signifikant an ($p = 0,05$), d. h. der Abfall der AKF wird zwischen der 33. und 41. SSW deutlich flacher (siehe Abbildung 26).

Für die aktiven Herzfrequenzaufzeichnungen ließen sich in der linearen Regression hingegen ähnliche reifungsbedingte Veränderungen nachweisen wie für die verhaltensunabhängigen Datensätze, nämlich eine Zunahme der Korrelation in den Bereichen 0-20 s und 180-300 s sowie ein flacher werdender Abfall der RR-AKF mit fortschreitender Reifung (siehe Abbildung 25 und Ergebnistabellen im Anhang). Der Mann-Whitney-Test ergab keine signifikanten Entwicklungssprünge zwischen benachbarten Altersgruppen. Innerhalb der einzelnen GA-Gruppen ließen sich zudem keine signifikanten Unterschiede zwischen den fHRP I- und fHRP II-Datensätzen nachweisen.

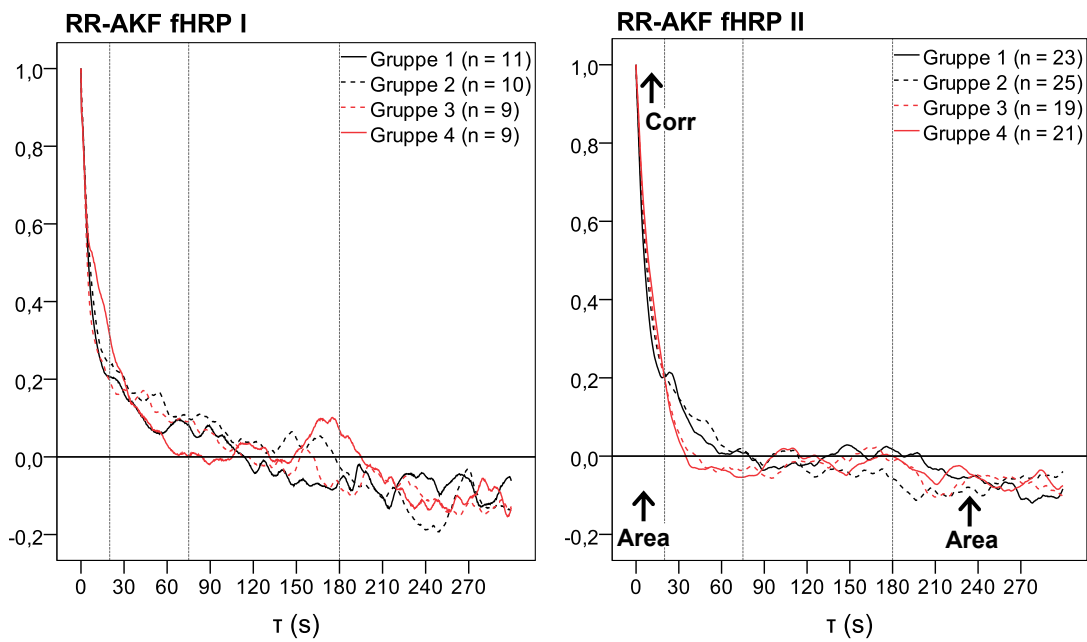


Abbildung 25: Gemittelte RR-AKFs der fHRP I- und fHRP II-Datensätze. Zur Erläuterung der Diagramme siehe Seite 51-53.

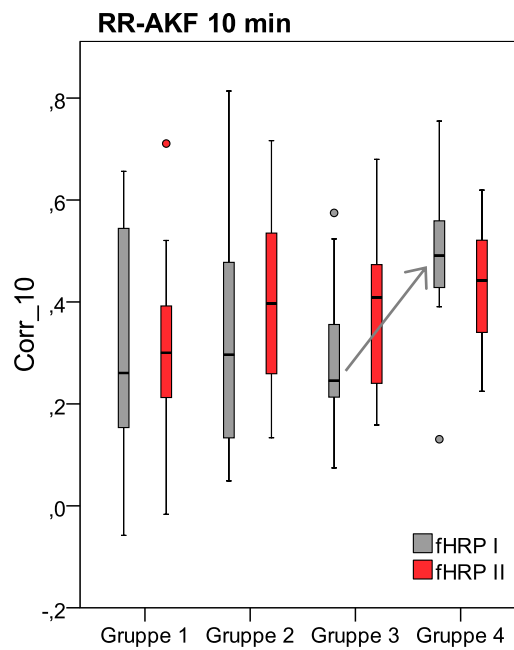


Abbildung 26: Altersabhängige Entwicklung des Parameters Corr₁₀ in der RR-AKF der 10-minütigen Datensätze. Zur Erläuterung der Diagramme siehe Seite 51-53.

4.2 Entwicklung zeitlicher Korrelationen im RMSSD-Zeitverlauf

4.2.1 Verhaltensunabhängige Reifung

Der RMSSD-Zeitverlauf der 30-minütigen Datensätze weist mit fortschreitendem GA eine Zunahme zeitlicher Abhängigkeiten auf: Die lineare Regression ergab eine signifikante Flächenzunahme sowohl unter der gesamten RMSSD-AKF als auch in den Zeitbereichen 0-20 s, 75-180 s und 180-300 s (siehe Abbildung 27 und Ergebnistabellen im Anhang). Im Mann-Whitney-Test konnte zudem ein signifikanter Anstieg der Parameter Area_TOTAL, Area_0_20 und Area_75_180 von der ersten zur zweiten Altersgruppe, also in der Zeit zwischen der 22. und 32. SSW, nachgewiesen werden (p-Werte: 0,03; 0,022; 0,033; siehe Abbildungen 27-28). Des Weiteren lässt sich eine Umverteilung der Korrelationen in Richtung längerer Zeithorizonte beobachten, die in der linearen Regression in einer signifikanten Rechtsverschiebung des 20. und 60. Flächenperzentils zum Ausdruck kommt. Der Mann-Whitney-Test ergab dabei einen signifikanten Anstieg des Parameters Perc_20 von der ersten zur zweiten Altersgruppe ($p = 0,003$).

Überdies ließ sich in der linearen Regression eine Zunahme der Korrelation bei $\tau = 10$ s nachweisen (siehe Abbildung 27 und Ergebnistabellen im Anhang). Der initiale Abfall der RMSSD-AKF wird also mit fortschreitender Reifung flacher. Auch für den Parameter Corr_10 konnte im Mann-Whitney-Test ein signifikanter Entwicklungssprung zwischen den GA-Gruppen 1 und 2 aufgezeigt werden ($p = 0,007$; siehe Abbildung 28).

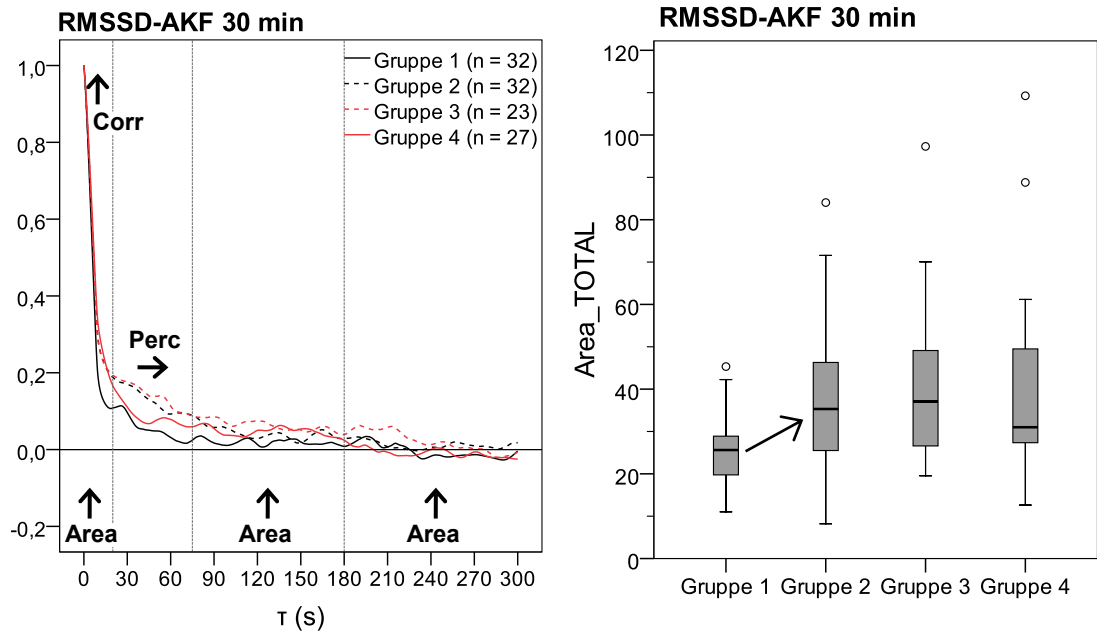


Abbildung 27: Gemittelte RMSSD-AKFs der 30-minütigen Datensätze (links) und altersabhängige Entwicklung des Parameters Area_TOTAL in der RMSSD-AKF der 30-minütigen Datensätze (rechts).

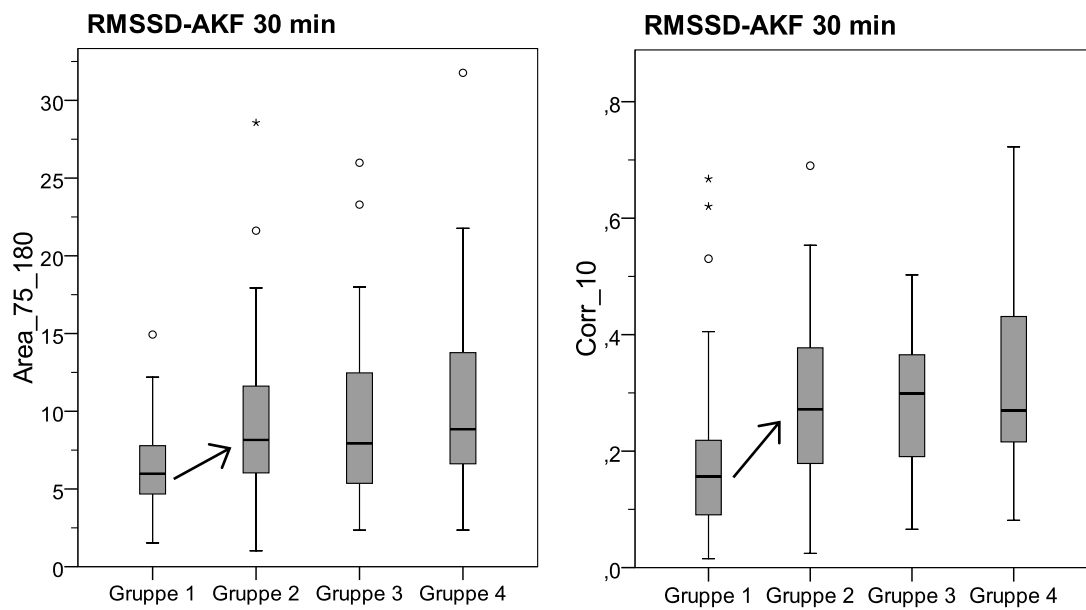


Abbildung 28: Altersabhängige Entwicklung der Parameter Area_75_180 (links) und Corr_10 (rechts) in der RMSSD-AKF der 30-minütigen Datensätze.

4.2.2 Verhaltensabhängige Reifung

Für die RMSSD-AKF der fHRP I-Datensätze ergab die lineare Regression eine altersabhängige Zunahme der Korrelation bei $\tau = 10$ s und einen Anstieg des Parameters Perc_80 (siehe Abbildung 29 und Ergebnistabellen im Anhang), d. h. der Abfall der AKF wird reifungsbedingt flacher und es findet eine Rechtsverschiebung des 80. Flächenperzentils statt. Im Mann-Whitney-Test konnten hier keine signifikanten Entwicklungssprünge aufgezeigt werden.

Bei den aktiven Herzfrequenzmustern lässt sich in der linearen Regression ebenfalls eine altersabhängige Abflachung des AKF-Abfalls beobachten. Zudem nimmt hier die absolute Fläche unter der gesamten AKF und im Bereich 75-180 s mit fortschreitender Reifung zu (siehe Abbildung 29 und Ergebnistabellen im Anhang). Im Mann-Whitney-Test zeigte sich ein signifikanter Anstieg des Parameters Area_75_180 von der ersten zur zweiten Altersgruppe ($p = 0,044$, siehe Abbildung 30). Signifikante Unterschiede zwischen den Mustern fHRP I und II bestehen in keiner der vier GA-Gruppen.

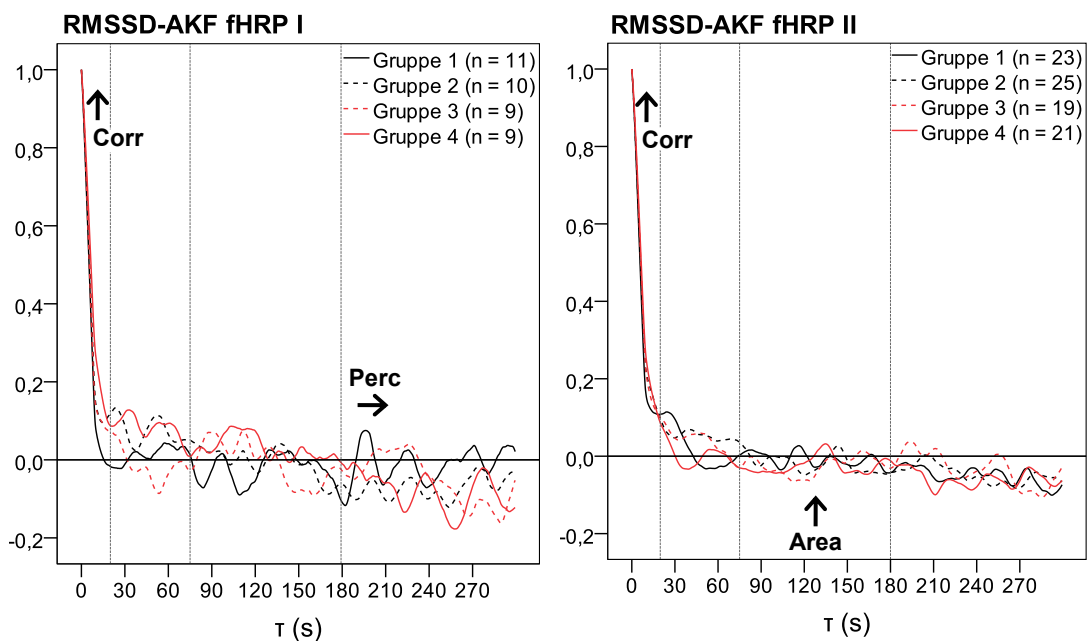


Abbildung 29: Gemittelte RMSSD-AKFs der fHRP I- und fHRP II-Datensätze.

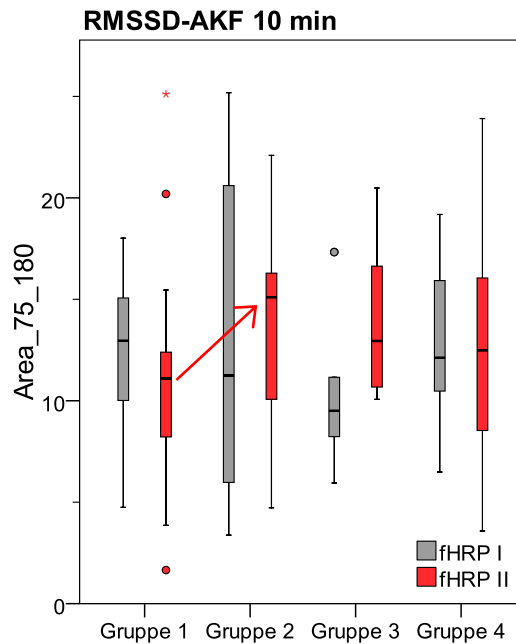


Abbildung 30: Altersabhängige Entwicklung des Parameters Area_75_180 in der RMSSD-AKF der 10-minütigen Datensätze.

4.3 Entwicklung zeitlicher Korrelationen im SDNN-Zeitverlauf

4.3.1 Verhaltensunabhängige Reifung

Auch im SDNN-Verlauf der 30-minütigen Datensätze kommt es mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer zu einer Zunahme der Autokorrelation über länger werdende Zeithorizonte. In der linearen Regression konnten ein signifikanter Anstieg der Fläche unter der gesamten SDNN-AKF und in den Bereichen 75-180 s und 180-300 s sowie eine Rechtsverlagerung des 20., 40. und 60. Flächenperzentils nachgewiesen werden (siehe Abbildung 31 und Ergebnistabellen im Anhang). Der Mann-Whitney-Test ergab für die Parameter Area_180_300 und Perc_60 einen signifikanten Anstieg zwischen den Altersgruppen 2 und 3, also in der Zeit zwischen der 29. und 35. SSW (p-Werte: 0,013 und 0,042; siehe Abbildung 32).

Im Unterschied zur RR- und RMSSD-AKF wird der Abfall der SDNN-AKF jedoch mit zunehmender Reifung steiler: In der linearen Regression zeigte sich eine altersabhängige Abnahme der Korrelation bei $\tau = 10$ s sowie der Fläche im Bereich 0-20 s. Diese zwei Parameter weisen im Mann-Whitney-

Test einen signifikanten Größenunterschied zwischen der ersten und zweiten Altersgruppe auf (p-Werte: 0,017 und 0,006) und zeigen mit fortschreitender Reifung eine zunehmende Streuung ihrer Werte (siehe Abbildung 32).

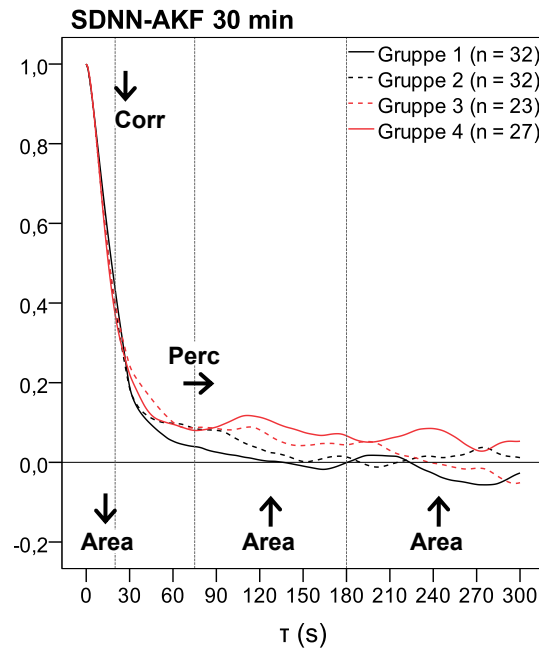


Abbildung 31: Gemittelte SDNN-AKFs der 30-minütigen Datensätze.

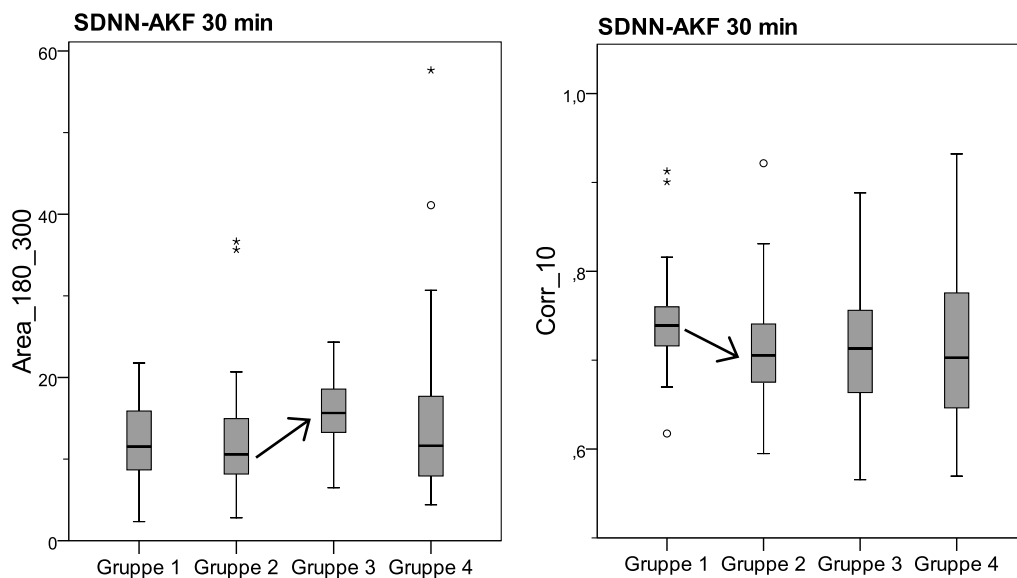


Abbildung 32: Altersabhängige Entwicklung der Parameter Area_180_300 (links) und Corr_10 (rechts) in der SDNN-AKF der 30-minütigen Datensätze.

4.3.2 Verhaltensabhängige Reifung

Die zeitlichen Korrelationen im SDNN-Zeitverlauf weisen in fHRP I und II eine gegensätzliche Entwicklung auf. Während die lineare Regression in den ruhigen Datensätzen eine reifungsbedingte Zunahme der Korrelation zum Zeitpunkt $\tau = 10$ s ergab, zeigte sich in den fHRP II-Datensätzen eine altersabhängige Abnahme von Corr_10 und Area_0_20 (siehe Abbildung 33 und Ergebnistabellen im Anhang). Der initiale Abfall der SDNN-AKF wird also in den fHRP I-Datensätzen mit fortschreitender Reifung flacher, in den aktiven Datensätzen dagegen steiler. Dabei weist Corr_10 in beiden Aktivitätszuständen einen mithilfe des Mann-Whitney-Tests nachweisbaren, signifikanten Entwicklungssprung zwischen den GA-Gruppen 1 und 2 auf (p-Werte: 0,008 und 0,021). Nach der 35. SSW ist die verhaltensabhängige Differenzierung dieses Parameters so weit fortgeschritten, dass er sich in Altersgruppe 4 signifikant zwischen den ruhigen und aktiven Herzfrequenzmustern unterscheidet ($p = 0,003$ im Mann-Whitney-Test, siehe Abbildung 34).

In den ruhigen Datensätzen konnte in der linearen Regression zudem ein signifikanter Abfall des Parameters Perc_80 nachgewiesen werden.

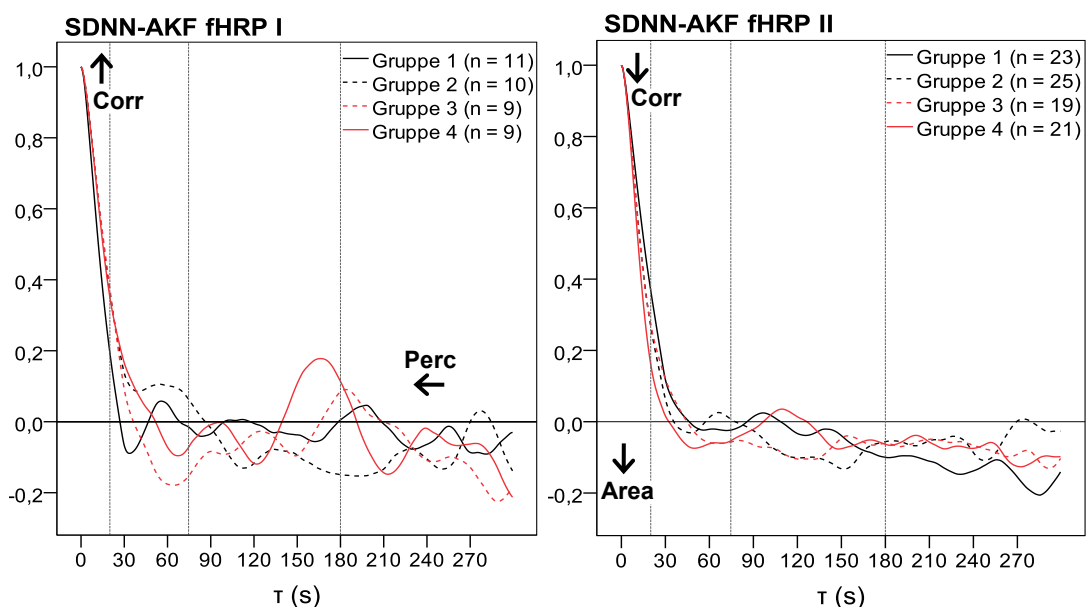


Abbildung 33: Gemittelte SDNN-AKFs der fHRP I- und fHRP II-Datensätze.

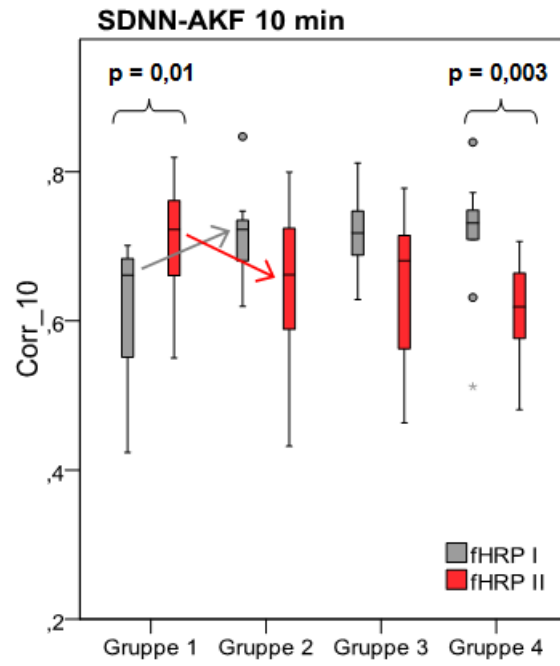


Abbildung 34: Altersabhängige Entwicklung des Parameters Corr_10 in der SDNN-AKF der 10-minütigen Datensätze.

5. Diskussion

Die zeitlichen Korrelationen fetaler Herzfrequenzmuster weisen zahlreiche alters- und verhaltensabhängige Veränderungen auf. Sowohl im Herzfrequenzsignal selbst als auch in den Verlaufskurven der klassischen HRV-Parameter kommt es mit fortschreitendem Gestationsalter zu einer Zunahme zeitlicher Abhängigkeiten über längere Zeithorizonte, in der sich die Herausbildung integrativer Leistungen des ANS und die Entstehung autonomer Rhythmen im Rahmen der Heranreifung autonomer Regelkreise widerspiegeln. Von besonderer Bedeutung scheint dabei der Zeitraum zwischen der 22. und der 32. SSW zu sein, der auch für die Synchronisation von fetalen Körperbewegungen und Akzelerationen (DiPietro et al. 1996) und für die Entwicklung der fetalen Herzfrequenzvariabilität (Van Leeuwen et al. 2003, David et al. 2007) eine entscheidende Rolle spielt und somit als kritische Phase für die neuronale Reifung angesehen werden kann.

Für die fetalen Verhaltenszustände 1F und 2F konnten Unterschiede bezüglich der Dynamik ihrer Herausbildung sowie hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch das autonome Nervensystem nachgewiesen werden. Während sich die zeitlichen Korrelationen der aktiven Herzfrequenzmuster im untersuchten Schwangerschaftszeitraum relativ gleichmäßig entwickeln, lassen sich bei den ruhigen Mustern erst ab der 33. SSW deutliche Veränderungen beobachten, die in engem Zusammenhang mit der verstärkten Herausbildung des Zustands 1F in den letzten Schwangerschaftswochen stehen (Nijhuis und ten Hof 1999). Überdies weisen mit fortschreitendem GA insbesondere die Zeitverläufe sympathisch beeinflusster HRV-Parameter eine ausgeprägte Differenzierung in Abhängigkeit vom fetalen Aktivitätszustand auf und die Entstehung langsamer Rhythmen scheint ein typisches Merkmal aktiver Herzfrequenzmuster zu sein.

Im Folgenden soll zunächst auf die der Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungshypothesen im Einzelnen eingegangen werden, anschließend werden die Chancen und Grenzen der eingeführten Methodik besprochen.

5.1 Alters- und verhaltensabhängige Entwicklung des RR-Signals

Wie vermutet entwickeln sich im Verlauf der intrauterinen Reifung zeitliche Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal, die sich über zunehmende Zeithorizonte erstrecken. Sie spiegeln die Entstehung funktionierender auto-regulatorischer und integrativer Regelkreise des ANS wider, die mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer eine Anpassung der Herzfrequenzmodulation an das Verhalten des Fetus ermöglichen und zur Ausbildung autonomer Rhythmen im fetalen Herzfrequenzsignal führen. Die starke Zunahme der Autokorrelation in kürzeren Zeitbereichen (0-20 s) und die daraus resultierende Abflachung der RR-AKF zwischen der 22. und der 32. SSW stehen in engem Zusammenhang mit dem allmählichen Verschwinden kurzer Dezelerationen und der zunehmenden Häufigkeit länger dauernder Akzelerationen in diesem Zeitraum (Pillai und James 1990b, Hoyer et al. 2009) und weisen auf neuronale Umbauvorgänge am Übergang zwischen dem zweiten und dritten Trimenon hin. Unter Zuhilfenahme der „polyvagalen Theorie“ von Porges und Furman ließen sich diese Veränderungen eventuell mit der beginnenden Myelinisierung des Nervus vagus, die möglicherweise zu einer Stabilisierung der fetalen Herzfrequenz und zur Verhinderung kurzzeitiger Herzfrequenzeinbrüche führt, und der Heranreifung des sympathischen Nervensystems erklären (Porges und Furman 2011). Die Zunahme der Korrelation in längeren Zeitbereichen (75-300 s) erfolgt hingegen kontinuierlich über den gesamten Untersuchungszeitraum und spiegelt möglicherweise die Entwicklung höherer autonomer Funktionen wider, die die Entstehung integrativer Verhaltensmuster ermöglicht.

Eine Differenzierung der zeitlichen Korrelationen in Abhängigkeit vom fetalen Aktivitätszustand konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Die Tatsache, dass die lineare Regressionsanalyse für fHRP I keine signifikant altersabhängigen Parameter ergab, mag der geringen Zahl an Datensätzen geschuldet sein; wahrscheinlicher jedoch ist, dass die Entwicklung dieser ruhigen Herzfrequenzmuster nicht linear verläuft, sondern überwiegend erst nach dem Abschluss der 32. SSW stattfindet. In dieser Zeit wird der Abfall der RR-AKF signifikant flacher, was zu der Beobachtung passt, dass im Zustand 1F in Terminnähe nahezu gar keine Kindsbewegungen mehr auf-

treten und dadurch zuweilen silente Herzfrequenzmuster mit starker Verminderung der HRV entstehen (Nijhuis und ten Hof 1999). Zudem ist bekannt, dass die Häufigkeit und Dauer ruhiger Verhaltenszustände in den letzten Schwangerschaftswochen stark zunehmen (Pillai und James 1990b, DiPietro et al. 1996). Die Herausbildung des 1F-Zustandes und des dazugehörigen Herzfrequenzmusters nach der 32. SSW scheint daher ein wichtiges Kriterium für die gesunde Reifung des autonomen und des zentralen Nervensystems darzustellen.

Im Gegensatz dazu scheint sich das aktive Herzfrequenzmuster im zweiten und dritten Trimenon kontinuierlich herauszubilden. Seine Entwicklung ähnelt der der unselektierten, 30-minütigen Ausgangsdatensätze, was darauf zurückzuführen ist, dass der Fetus den Großteil des Tages im Zustand 2F verbringt und der Anteil des fHRP II an der gesamten Messzeit größer war als der Anteil ruhiger Herzfrequenzmuster. Wie bei den fHRP I-Datensätzen wird der Abfall der RR-AKF auch in den aktiven Herzfrequenzmustern mit fortschreitender Reifung flacher; die Zunahme der Korrelation in längeren Zeitbereichen (180-300 s) scheint hingegen ein für das fHRP II spezifischer Entwicklungsbefund zu sein und deutet darauf hin, dass die Ausbildung langsamer autonomer Rhythmen ein charakteristisches Reife-kriterium des aktiven Schlafzustands darstellt. Diese Annahme wird durch die Beobachtung gestützt, dass die Leistung in niedrigen Frequenzbereichen am Ende der Schwangerschaft in aktiven Herzfrequenzmustern signifikant größer ist als in ruhigen (van Laar et al. 2009). Aufgrund des häufigen Auftretens fetaler Körperbewegungen im Zustand 2F lässt sich vermuten, dass sich insbesondere in diesen langsamen Herzfrequenzrhythmen die Entwicklung integrativer ANS-Leistungen widerspiegelt, die die Anpassung der Herzfrequenz an die körperliche Aktivität des Fetus ermöglichen.

5.2 Die Entwicklung autonomer Aktivierungsmuster

5.2.1 Interpretation der Parameterzeitverläufe

Die Ergebnisse dieser Arbeit untermauern die bisherigen Vorstellungen zur Physiologie der verwendeten HRV-Parameter (Esperer et al. 2003, David et al. 2007). So spricht z. B. die starke Übereinstimmung zwischen dem RMSSD- und dem $\ln(\text{HF})$ -Zeitverlauf (siehe Abbildung 35) sowie zwischen deren alters- und verhaltensabhängigen Änderungen dafür, dass beide Parameter überwiegend die vagale Komponente der fetalen Herzfrequenzmodulation repräsentieren.

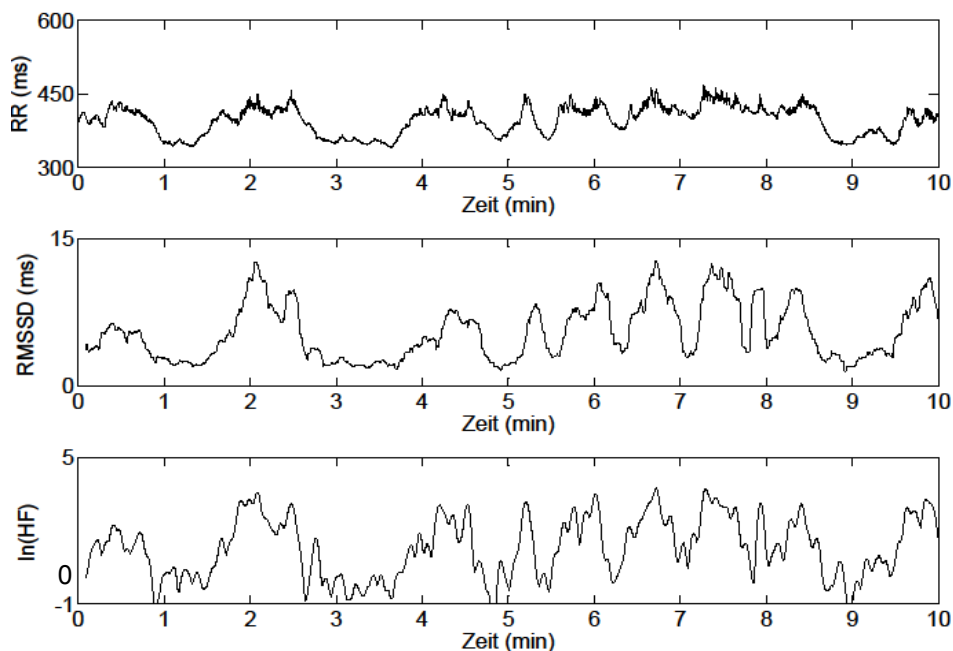


Abbildung 35: RR-Signal eines aktiven Herzfrequenzmusters und die dazugehörigen Zeitverlaufskurven von RMSSD und $\ln(\text{HF})$.

Auch die Zeitverläufe von SDNN, $\ln(\text{VLF})$ und $\ln(\text{LF})$ weisen gewisse Ähnlichkeiten bezüglich ihrer alters- und verhaltensabhängigen Entwicklung auf, wobei insbesondere beim Blick auf die 30-minütigen, verhaltensunabhängigen Datensätze der Eindruck entsteht, dass die Entwicklung der SDNN-AKF die Regressionsergebnisse der $\ln(\text{LF})$ - und $\ln(\text{VLF})$ -AKF vereint: Während sich in der $\ln(\text{LF})$ -AKF eine altersabhängige Abnahme der Kurzzeitkorrelation (0-20 s), in der $\ln(\text{VLF})$ -AKF dagegen ein Anstieg der Langzeitkorrelation (75-180 s) beobachten lässt, weist die SDNN-AKF beide

Veränderungen gleichermaßen auf. Dieses Ergebnis passt zu der Annahme, dass die Parameter LF und VLF unterschiedliche Komponenten der sympathischen Herzfrequenzmodulation widerspiegeln (David et al. 2007) und SDNN als Marker für die Gesamtvariabilität beide Rhythmen – also die gesamte sympathische Herzfrequenzmodulation – erfasst. Der Einfluss weiterer Faktoren, z. B. hormoneller oder thermoregulatorischer Regelkreise, kann jedoch bei keinem der drei Parameter ausgeschlossen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss zudem beachtet werden, dass ein Anstieg von LF, VLF oder SDNN nicht gleichbedeutend mit einer sympathischen Aktivierung ist, sondern lediglich die physiologische Modulation der Sympathikusaktivität widerspiegelt (Malik und Camm 1993). Dies wird z. B. bei der Betrachtung eines SDNN-Zeitverlaufs deutlich, bei dem sowohl zu Beginn einer Akzeleration als auch an deren Ende *peaks* auftreten (siehe Abbildung 36).

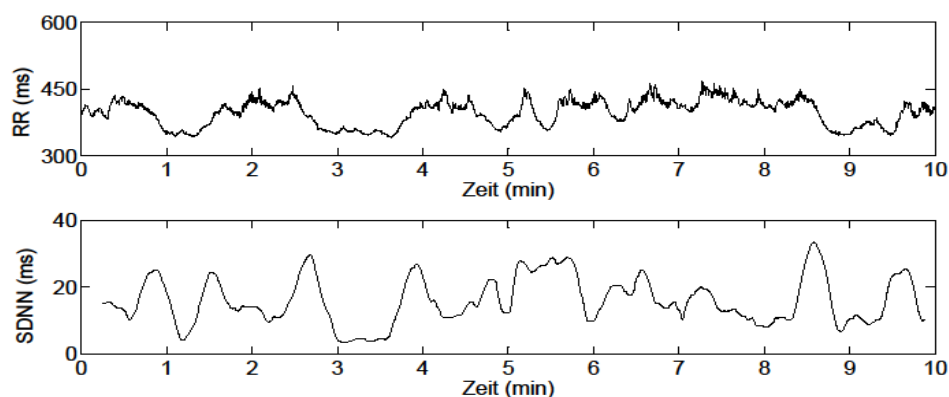


Abbildung 36: RR-Signal und SDNN-Verlauf eines aktiven Herzfrequenzmusters.

5.2.2 Altersabhängige Entwicklung der autonomen Aktivierungsmuster

Sowohl die Zeitverlaufskurven der vagalen als auch die der sympathisch beeinflussten HRV-Parameter unterliegen ausgeprägten reifungsbedingten Veränderungen. Die AKF des RMSSD-Verlaufs weist eine ähnliche Entwicklung wie die des RR-Signals auf: Es lässt sich eine Zunahme zeitlicher Abhängigkeiten insgesamt sowie insbesondere über längere Zeithorizonte hinweg beobachten, was auf die Heranreifung autoregulatorischer und in-

tegrativer Regelkreise des ANS mit Einfluss auf die vagale Herzfrequenzmodulation und die Entstehung autonomer Rhythmen hinweist. Zudem werden der Abfall der RMSSD- und auch der $\ln(\text{HF})$ -AKF mit fortschreitendem GA flacher. Die Tatsache, dass sich in den vagalen Aktivierungsmustern – noch deutlicher als im RR-Signal – ein enormer Entwicklungssprung zwischen der 22. und der 32. SSW abzeichnet, bestärkt die Vermutung, dass diese Veränderungen auf der beginnenden Myelinisierung des Nervus vagus in diesem Zeitraum beruhen.

Auch in der SDNN-Verlaufskurve nehmen im Rahmen der funktionellen Reifung des ANS die zeitlichen Korrelationen zu und erstrecken sich über zunehmende Zeithorizonte. Anders als bei den vagalen HRV-Parametern wird der Abfall der SDNN- und auch der $\ln(\text{LF})$ -AKF jedoch mit fortschreitender Reifung steiler, was darauf hindeutet, dass die Häufigkeit und die Amplitude schmaler SDNN- und $\ln(\text{LF})$ -*peaks* reifungsbedingt zunehmen – also vermehrt sympathische Herzfrequenzmodulation stattfindet. Dieses Ergebnis wird durch diverse Vorarbeiten untermauert, die zeigen, dass sowohl der Wert von SDNN als auch die Leistung im LF-Frequenzbereich mit fortschreitender Reifung ansteigen (David et al. 2007, Hoyer et al. 2009). Die Beobachtung, dass die Autokorrelation in kürzeren Zeitbereichen abnimmt, über längere Zeithorizonte jedoch ansteigt, passt zudem zu der Beobachtung, dass die Komplexität des Herzfrequenzsignals in kurzen Zeitbereichen zu- und in längeren Zeitbereichen abnimmt (Hoyer et al. 2011). In der SDNN-AKF lässt sich mit fortschreitendem GA eine Verschiebung der zeitlichen Korrelationen hin zu größeren Korrelationstiefen konstatieren. Analog zur RR-AKF weisen die Abfallssteilheit der SDNN-AKF sowie die Korrelation in kürzeren Zeitbereichen (0-20 s) einen signifikanten Entwicklungssprung zwischen der 22. und der 32. SSW auf, während die Korrelation in längeren Zeitbereichen (180-300 s) später, nämlich insbesondere zwischen der 29. und der 35. SSW ansteigt. Dies lässt erneut vermuten, dass langsame Herzfrequenzrhythmen die Funktion komplexer integrativer Regelkreise des ANS widerspiegeln, welche sich erst ab der 29. SSW herausbilden und zu einer verbesserten fetalen Verhaltensregulation beitragen. Auch in der $\ln(\text{VLF})$ -AKF lässt sich eine Zunahme der Korrelationen in längeren Zeitbereichen (75-180 s) beobachten.

5.2.3 Verhaltensabhängige Entwicklung der autonomen Aktivierungsmuster

Die Differenzierung der zeitlichen Korrelationen in Abhängigkeit vom Verhaltenszustand ist bei den vagalen Aktivierungsmustern deutlich weniger ausgeprägt als bei den Zeitverlaufskurven der sympathisch beeinflussten HRV-Parameter. Der Abfall der RMSSD- und $\ln(\text{HF})$ -AKF wird sowohl in den fHRP I- als auch in den fHRP II-Datensätzen mit fortschreitendem GA flacher, ohne dass signifikante Entwicklungssprünge zwischen aufeinander folgenden Altersgruppen nachweisbar sind. Allerdings lässt sich in den aktiven Herzfrequenzmustern im Gegensatz zu den ruhigen fHRP I-Datensätzen eine reifungsbedingte Zunahme der Korrelation in längeren Zeitbereichen (75-180 s bei RMSSD, 75-300 s bei $\ln(\text{HF})$) beobachten. Diese Veränderung tritt insbesondere zwischen der 22. und der 32. SSW auf und deutet ebenfalls darauf hin, dass die Entstehung langsamer Rhythmen einen typischen Entwicklungsbefund des aktiven Schlafzustands darstellt, indem sie die zunehmende Integration von Herzfrequenz und körperlicher Aktivität widerspiegelt.

Die Autokorrelationsfunktion des SDNN-Verlaufs differenziert sich im Schwangerschaftsverlauf sehr stark im Rahmen der sich herausbildenden Verhaltenszustände. Während ihr initialer Abfall in den ruhigen Herzfrequenzmustern mit fortschreitender Reifung flacher wird, lässt sich in den fHRP II-Datensätzen eine Zunahme der Abfallssteilheit konstatieren, welche auch in der $\ln(\text{LF})$ - und $\ln(\text{VLF})$ -AKF nachweisbar ist. Dies weist darauf hin, dass die Häufigkeit und Amplitude sympathisch vermittelter Parameterausschläge im Zustand 1F reifungsbedingt eher abnehmen, im aktiven Schlaf jedoch deutlich ansteigen. Diese verhaltensabhängige Differenzierung ist so stark ausgeprägt, dass sich die Abfallssteilheit der SDNN-AKF nach der 35. SSW signifikant zwischen den Mustern fHRP I und II unterscheidet, was darauf hindeutet, dass im Zustand 2F wesentlich mehr sympathische Herzfrequenzmodulation stattfindet als im ruhigen Schlaf, wobei der Einfluss des Sympathikus im fHRP II mit fortschreitendem GA zunimmt. Dazu passt die Beobachtung, dass SDNN im aktiven Schlaf größere Werte erreicht als im ruhigen und ausschließlich in aktiven Herzfrequenzmustern reifungsbedingt zunimmt (Schneider et al. 2008, Hoyer et al. 2009). Auch van Laar et al.

äußerten die Vermutung, dass die sympathische Herzfrequenzregulation im Zustand 2F dominiert, da der Anteil von LF an der Gesamtleistung hier deutlich größer ist als im Zustand 1F (van Laar et al. 2009). Die Herzfrequenzmuster der fetalen Verhaltenszustände 1F und 2F scheinen sich somit in erster Linie hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch den sympathischen Zweig des ANS, d. h. im Anteil der sympathischen Herzfrequenzmodulation, zu unterscheiden.

5.3 Methodendiskussion

Die Berechnung der gewählten Parameter aus der Autokorrelationsfunktion erwies sich als geeignete Methode zur Beschreibung der alters- und verhaltensabhängigen Entwicklung zeitlicher Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal. Dabei zeigten insbesondere die Flächenparameter Area_0_20, Area_75_180 und Area_180_300 sowie der Parameter Corr_10, der die Korrelation zum Zeitpunkt $\tau = 10$ s angibt und deshalb stark mit Area_0_20 korreliert, zahlreiche signifikant alters- und verhaltensbedingte Änderungen. Da die Hinzuziehung des Parameters Area_TOTAL und der berechneten Flächenperzentile nur selten relevante Zusatzinformationen liefern konnte, scheinen die erstgenannten Parameter, mit denen hauptsächlich die Kurzzeitkorrelation im Bereich 0-20 s und die Korrelation über längere Zeithorizonte von 75-300 s quantifiziert wird, für eine suffiziente Beschreibung der physiologischen Entwicklung zeitlicher Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal auszureichen. So stellt im RR-Signal z. B. die Zunahme der Kurzzeitkorrelation – verbunden mit einer Abflachung des initialen AKF-Abfalls – ein typisches, verhaltensunabhängiges, die Zunahme der Langzeitkorrelation im Bereich 180-300 s hingegen ein insbesondere für den aktiven Schlafzustand charakteristisches Reifekriterium dar.

Auch die Entwicklung der autonomen Aktivierungsmuster lässt sich anhand der vier vorgeschlagenen AKF-Parameter beschreiben. Da die Zeitverlaufskurven von RMSSD und SDNN mehr signifikant altersabhängige Veränderungen aufweisen und sich stärker in Abhängigkeit vom fetalen Verhaltenszustand differenzieren als die der HRV-Frequenzparameter, während zugleich der physiologische Hintergrund der LF- und VLF-Rhythmen noch

nicht abschließend geklärt ist, empfiehlt sich zur allgemeinen Beschreibung der gesunden Reifung der vagalen und sympathischen Herzfrequenzmodulation gegenwärtig die Untersuchung der HRV-Zeitparameterverläufe. Der RMSSD-Verlauf weist, ähnlich wie das RR-Signal, mit fortschreitendem GA eine verhaltensunabhängige Zunahme der Kurzzeitkorrelation mit flacher werdendem AKF-Abfall und eine Zunahme der Langzeitkorrelation (75-180 s) in aktiven Herzfrequenzmustern auf. Im SDNN-Zeitverlauf differenziert sich der Parameter Corr_10 hingegen so stark im Rahmen der heranreifenden Verhaltenszustände, dass er nach der 35. SSW möglicherweise zur automatischen Klassifikation des fetalen Verhaltenszustands herangezogen werden könnte. Während die Aussagekraft von $\ln(\text{HF})$ bezüglich der Entwicklung der vagalen Herzfrequenzmodulation nicht wesentlich größer zu sein scheint als die von RMSSD, könnten – sobald die physiologische Bedeutung der LF- und VLF-Rhythmen bekannt ist – durch die Untersuchung der $\ln(\text{LF})$ - und $\ln(\text{VLF})$ -Zeitverläufe eventuell neue Informationen über die Heranreifung der im Einzelnen zugrunde liegenden autonomen Regelkreise gewonnen werden.

Die Berechnung der oben vorgestellten AKF-Parameter für das RR-Signal, den RMSSD- und den SDNN-Zeitverlauf hat sich als geeignet erwiesen, die physiologische Entwicklung fetaler Herzfrequenz- und autonomer Aktivierungsmuster zu beschreiben, und eröffnet Einblicke in die Heranreifung der integrativen Leistungen des gesunden ANS. Der klassischen HRV-Analyse ist die hier eingeführte Methodik insbesondere bei der Beurteilung der verhaltensabhängigen Reifung der vagalen und sympathischen Herzfrequenzmodulation überlegen. Während z. B. bisher für SDNN lediglich in aktiven Herzfrequenzmustern ein altersabhängiger Anstieg nachgewiesen werden konnte (Hoyer et al. 2009), lassen sich mithilfe der AKF-Parameter in beiden Verhaltenszuständen signifikante Veränderungen und eine zunehmende Differenzierung der Werte zwischen fHRP I und fHRP II beobachten. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich ruhige und aktive Herzfrequenzmuster hauptsächlich in ihrer Beeinflussung durch den Sympathikus unterscheiden, obwohl aus der klassischen HRV-Analyse bekannt ist, dass sowohl SDNN als auch RMSSD im Zustand 2F größere Werte annehmen als in 1F.

Ob die berechneten AKF-Parameter perspektivisch auch zur Einschätzung des neurologischen Entwicklungsstands ungeborener Kinder im klinischen Alltag eingesetzt werden können, hängt jedoch davon ab, inwiefern sie sich zwischen gesunden und beeinträchtigten Feten unterscheiden. Hierfür sind weitere Studien mit entsprechenden Patienten- bzw. Risikopopulationen notwendig, in denen die Aussagekraft der Parameter bezüglich des post-natalen neurologischen Outcomes evaluiert werden muss.

Überdies handelt es sich bei der hier eingeführten Methodik um ein lineares Analyseverfahren, das der Komplexität der fetalen Herzfrequenzregulation nicht in vollem Maß gerecht werden kann. Da die magnetokardiografisch aufgezeichnete fetale Herzfrequenzkurve ein nicht stationäres Signal darstellt, lassen sich die ihr zugrunde liegenden zeitlichen Abhängigkeiten mithilfe der Autokorrelationsfunktion nur näherungsweise bestimmen. Durch die Anwendung nicht-linearer Analysemethoden, wie z. B. der Berechnung des autonomen Informationsflusses, auf das fetale Herzfrequenzsignal könnten deshalb möglicherweise zusätzliche Erkenntnisse über die Heranreifung integrativer autonomer Regelkreise gewonnen werden.

5.4 Grenzen der Arbeit

Die Interpretation der Ergebnisse wird in erster Linie dadurch limitiert, dass über die morphologische Entwicklung des ANS beim Menschen noch nicht allzu viel bekannt ist. Wäre deren zeitlicher Ablauf bereits genauer erforscht, könnten die Erkenntnisse über die funktionelle Reifung des ANS, die durch die fetale HRV-Analyse und die in dieser Arbeit eingeführten Verfahren gewonnen wurden, mit dem Wissen über die pränatale Entwicklung der neuronalen Strukturen verknüpft werden, um die autonomen Regelkreise zu identifizieren, deren Heranreifung zur Ausbildung der autoregulatorischen und integrativen Funktionen des ANS führt. Bislang lassen sich hierüber nur Vermutungen anstellen, die größtenteils auf der Grundlage von anatomischen und neurophysiologischen Studien an Tieren beruhen. Dadurch wird jedoch zugleich die Bedeutung der Untersuchung fetaler Herzfrequenzmuster unterstrichen: Sie stellt bislang eine von wenigen Methoden dar, die zur Beschreibung der pränatalen Reifung des ANS beim Menschen geeignet sind.

Die Herausbildung der integrativen Verhaltenszustände 1F und 2F konnte in dieser Arbeit aufgrund des verwendeten Versuchsaufbaus nur indirekt untersucht werden, da eine dopplersonografische Aufzeichnung der Kindsbewegungen parallel zur biomagnetischen Messung aus technischen Gründen nicht möglich war. Die Aktivität des Fetus musste somit anhand des registrierten Herzfrequenzmusters abgeschätzt werden. Laut Pillai und James ist dies erst ab der 35. SSW sicher möglich; bereits in der 29. SSW bestehen jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Herzfrequenzmustern aktiver und ruhiger Verhaltensphasen (Pillai und James 1990b). Um die Reifung der fetalen Aktivitätszustände schon ab der 22. SSW untersuchen zu können, wurden die von Nijhuis et al. für Feten ab der 32. SSW definierten Kriterien für die 1F- und 2F-typischen Herzfrequenzmuster auch auf jüngere Kinder übertragen (Nijhuis et al. 1982, Schneider et al. 2008), was in den früheren Schwangerschaftswochen zum Teil zu einer fehlerhaften Beurteilung des fetalen Verhaltens geführt haben könnte.

Des Weiteren ist die physiologische Bedeutung der untersuchten HRV-Parameter – insbesondere der des Frequenzbereichs – noch nicht abschließend erforscht. Solange die zentralnervösen, autonomen, thermoregulatorischen und hormonellen Regelkreise, die der fetalen Herzfrequenzmodulation zugrunde liegen, und deren Rolle bei der Entstehung der charakteristischen Rhythmen im fetalen Herzfrequenzsignal nicht vollständig verstanden werden, kann keine präzise Zuordnung einzelner HRV-Parameter zu bestimmten autonomen Funktionsbereichen erfolgen. Allerdings gelten die vornehmlich vagale Beeinflussung schneller Herzfrequenzschwankungen auf Schlag-zu-Schlag-Ebene sowie die Entstehung langsamerer autonomer Rhythmen infolge sympathischer Aktivitätsänderung als belegt (Malik und Camm 1993, Malliani et al. 1994, Berntson et al. 1997, Malpas 2002), so dass die hier vorgenommene Einteilung in hauptsächlich vagal dominierte und eher sympathisch beeinflusste HRV-Parameter gerechtfertigt erscheint.

Da ausschließlich alters- und verhaltensbedingte Änderungen der fetalen Herzfrequenzmuster untersucht werden sollten, enthielt das Studiendesign zahlreiche Ausschlusskriterien zur Ausschaltung potentieller Störgrößen. Es wurden jedoch nicht alle in Frage kommenden *confounder* im Probandenfragebogen erfasst: Über das Stressniveau der Mutter oder das Ausmaß

sportlicher Betätigung während der Schwangerschaft liegen zum Beispiel keine Informationen vor, obwohl diese Faktoren die fetale HRV wahrscheinlich beeinflussen (DiPietro et al. 1996, May et al. 2010). Zudem ist bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen der mittleren Herzfrequenz und der HRV besteht (Lange et al. 2005), welcher in dieser Arbeit vernachlässigt wurde. Diese und andere, bislang noch unbekannte Einflussfaktoren führen zu einer hohen interindividuellen Variabilität der berechneten Parameter, die wahrscheinlich größer ist als deren intraindividuelle Variabilität. Demnach ließe sich die reifungsbedingte Entwicklung der HRV-Zeitverläufe in einer longitudinalen Untersuchung vermutlich noch eindrucksvoller nachweisen als in der vorliegenden Querschnittsstudie. Überdies würde die Anwendung der eingeführten Methoden auf ein größeres Probandenkollektiv die Einteilung in mehr als vier Altersgruppen und somit eine präzisere Beschreibung der an vielen Stellen nicht-linearen Entwicklungsdynamik ermöglichen.

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mithilfe etablierter statistischer Verfahren. Jedoch wurde aufgrund des explorativen Studiencharakters das Problem des multiplen Testens vernachlässigt und auf eine Adjustierung des Signifikanzniveaus verzichtet. Zudem wurden nur diejenigen AKF-Parameter, für die in der linearen Regression eine signifikante Altersabhängigkeit nachweisbar war, mithilfe des Mann-Whitney-Tests auf Entwicklungssprünge zwischen benachbarten Altersgruppen geprüft. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Mehrzahl der berechneten Parameter eine nicht-lineare Entwicklungsdynamik aufweist, so dass möglicherweise weitere charakteristische Reifungsbefunde existieren, die aufgrund des Studiendesigns übersehen wurden.

6. Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war es, die Entwicklung integrativer Funktionen des ANS zwischen der 22. und 41. SSW anhand der zeitlichen Korrelationen in fetalen Herzfrequenz- und autonomen Aktivierungsmustern zu beschreiben. Es konnte gezeigt werden, dass sich infolge der funktionellen Reifung des ANS zeitliche Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal herausbilden, die sich mit fortschreitendem GA über zunehmende Zeithorizonte erstrecken und sich im Rahmen der sich entwickelnden fetalen Verhaltenszustände differenzieren. Aus der alters- und verhaltensabhängigen Entwicklung dieser zeitlichen Korrelationen können folgende Schlüsse über die Heranreifung autonomer Regelkreise und deren Rolle bei der Entstehung integrativer Verhaltensmuster gezogen werden:

- Im Verlauf der pränatalen ANS-Reifung entstehen komplexe integrative Regelkreise, die die funktionelle Koordination vegetativer Prozesse und deren Anpassung an das Verhalten des Fetus ermöglichen. Dies führt zur Entstehung autonomer Rhythmen und zur Herausbildung zeitlicher Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal und in den Mustern sympathischer und vagaler Aktivierung.
- Die Ausbildung zeitlicher Abhängigkeiten über kürzere Zeithorizonte (0-20 s) erfolgt dabei insbesondere zwischen der 22. und der 32. SSW. In diesem Zeitraum finden wichtige physiologische Veränderungen der fetalen Herzfrequenzmuster, wie z. B. das Verschwinden von Dezelerationen, ein Anstieg der HRV und die zunehmende Synchronisation von Herzfrequenz und körperlicher Aktivität, statt, weshalb diese Zeit eine kritische Phase für die ANS-Entwicklung darzustellen scheint. Da insbesondere die zeitlichen Korrelationen vagaler Aktivierungsmuster zwischen der 22. und 32. SSW deutlich ansteigen, wäre es denkbar, dass die beschriebenen Veränderungen im Zusammenhang mit der beginnenden Myelinisierung des Nervus vagus stehen.
- Die Zunahme zeitlicher Abhängigkeiten über längere Zeithorizonte (75-300 s) scheint die Heranreifung komplexer integrativer Regelkreise des ANS widerzuspiegeln, die eine Anpassung der Herzfrequenz an die körperliche Aktivität ermöglichen. Sie erfolgt später als der Anstieg der

Kurzzeitkorrelation und lässt sich nur bei aktiven Herzfrequenzmustern beobachten. Die Ausbildung langsamer autonomer Rhythmen stellt somit ein spezifisches Reifekriterium des aktiven Schlafzustands dar.

- Sympathische Aktivierungsmuster weisen eine stärkere verhaltensabhängige Differenzierung ihrer zeitlichen Abhängigkeiten auf als vagale. Dies deutet darauf hin, dass sich die Verhaltenszustände 1F und 2F in erster Linie hinsichtlich ihrer Beeinflussung durch den sympathischen Zweig des ANS unterscheiden und dass der Anteil der sympathischen Herzfrequenzmodulation im Zustand 2F altersabhängig zunimmt.
- Zudem unterscheiden sich die fetalen Verhaltenszustände 1F und 2F in der Dynamik ihrer Entwicklung. Während sich das aktive Herzfrequenzmuster zwischen der 22. und 41. SSW kontinuierlich herausbildet, weist das ruhige erst nach der 32. SSW eine Zunahme zeitlicher Abhängigkeiten auf. Die Herausbildung des ruhigen Schlafs und des dazugehörigen Herzfrequenzmusters am Ende der Schwangerschaft spiegelt die physiologische Reifung integrativer ANS-Funktionen wider.

Diese Ergebnisse untermauern die bisherigen Vorstellungen von der Heranreifung der autonomen Herzfrequenzregulation und der Entwicklung integrativen Verhaltens. Sie eröffnen Einblicke in die verhaltensabhängige Reifung der autonomen Herzfrequenzmodulation, die über die Erkenntnisse aus der klassischen HRV-Analyse hinausgehen, und schaffen Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen. So könnten die hier eingeführten Methoden z. B. auch auf HRV-Komplexitätsmaße angewendet werden, die sich bereits als geeignet für die Beschreibung integrativer ANS-Leistungen erwiesen haben (Hoyer et al. 2011). Von klinischem Interesse wäre es zudem, zu untersuchen, inwiefern iatrogene oder pathologische Faktoren (z. B. Betamethasongabe, IUGR) die Ausbildung zeitlicher Abhängigkeiten im fetalen Herzfrequenzsignal beeinflussen. Derartige Studien könnten zu einem besseren Verständnis der pränatalen neurologischen Reifung und ihrer Einflussfaktoren beitragen und in Kombination mit der Etablierung neuer Untersuchungsmethoden wie der ambulanten fMKG schon bald eine Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik zum Wohl des ungeborenen Kindes ermöglichen.

7. Literaturverzeichnis

- Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. 2006. Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics*, 118 (1):309-321.
- Bauer S. 2010. Untersuchung des Einflusses der Signalvorverarbeitung auf die Korrelationen fetaler Herzfrequenzmuster während der Reifung [Bachelorarbeit]. Jena: FH.
- Berntson G, Bigger JJ, Eckberg D, Grossman P, Kaufmann P, Malik M, Nagaraja H, Porges S, Saul J, Stone P, van der Molen M. 1997. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34 (6):623-648.
- Breckwoldt M. 2008. Spezielle Untersuchungsmethoden in der Geburtshilfe. In: Breckwoldt M, Kaufmann M, Pfeleiderer A, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Fünfte Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 318-330.
- Burnstock G. 1992. Preface to the Series – Historical and Conceptual Perspective of the Autonomic Nervous System Book Series. In: Hendry IA, Hill CE, Hrsg. *Development, Regeneration and Plasticity of the Autonomic Nervous System*. Chur u. a.: Harwood Academic, vii-x.
- Comani S, Mantini D, Lagatta A, Esposito F, Di Luzio S, Romani GL. 2004. Time course reconstruction of fetal cardiac signals from fMCG: independent component analysis versus adaptive maternal beat subtraction. *Physiol Meas*, 25 (5):1305-1321.
- David M, Hirsch M, Karin J, Toledo E, Akselrod S. 2007. An estimate of fetal autonomic state by time-frequency analysis of fetal heart rate variability. *J Appl Physiol*, 102 (3):1057-1064.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). 2008. Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt. AWMF-Leitlinie 015/036 (S1).
- DiPietro JA, Bornstein MH, Hahn CS, Costigan K, Achy-Brou A. 2007. Fetal heart rate and variability: stability and prediction to developmental outcomes in early childhood. *Child Dev*, 78 (6):1788-1798.
- DiPietro J, Costigan K, Pressman E. 2002. Fetal state concordance predicts infant state regulation. *Early Hum Dev*, 68 (1):1-13.
- DiPietro J, Hodgson D, Costigan K, Hilton S, Johnson T. 1996. Development of fetal movement – fetal heart rate coupling from 20 weeks through term. *Early Hum Dev*, 44 (2):139-151.
- DiPietroPaolo D, Müller HP, Nolte G, Ern  SN. 2006. Noise reduction in magnetocardiography by singular value decomposition and independent component analysis. *Med Biol Eng Comput*, 44 (6):489-499.
- DiPietroPaolo D, Müller HP, Ern  SN. 2005. A novel approach for the averaging of magnetocardiographically recorded heart beats. *Phys Med Biol*, 50 (10):2415-2426.
- Eckberg DL. 2000. Physiological basis for human autonomic rhythms. *Ann Med*, 32 (5):341-349.

- Esperer HD, Esperer M, Frommer J, Robra BP. 2003. Herzfrequenzvariabilität: Klassische und neue Analysemethoden. *Intensiv- und Notfallbehandlung*, 2 (28):82-99.
- Feuker J. 2010. Untersuchung der Korrelation von Parameterverläufen fetaler Herzfrequenzrhythmen während der Reifung [Bachelorarbeit]. Jena: FH.
- Glebova NO, Ginty DD. 2005. Growth and survival signals controlling sympathetic nervous system development. *Annu Rev Neurosci*, 28:191-222.
- Gootman PM, Hundley BW, Condemi G, Cohen HL. 1991. Postnatal development of cardiovascular and sympathetic responses to simulated Valsalva maneuvers in neonatal swine [Abstract]. In: Yoshikawa M, Uono M, Tanabe H, Ishikawa S, Hrsg. *New Trends in Autonomic Nervous System Research. Basic and Clinical Integration. Selected Proceedings of the 20th International Congress of Neurovegetative Research*, Tokyo, Japan, 10-14 September 1990. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica, 349-351.
- Grimm B, Haueisen J, Huottilainen M, Lange S, Van Leeuwen P, Menendez T, Peters M, Schleussner E, Schneider U. 2003. Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol*, 26 (11):2121-2126.
- Hildreth V, Anderson RH, Henderson DJ. 2009. Autonomic innervation of the developing heart: origins and function. *Clin Anat*, 22 (1):36-46.
- Hoyer D, Nowack S, Bauer S, Tetschke F, Ludwig S, Moraru L, Rudolph A, Wallwitz U, Jeanicke F, Haueisen J, Schleussner E, Schneider U. 2012. Fetal development assessed by heart rate patterns – Time scales of complex autonomic control. *Comput Biol Med*, 42 (3):335-41.
- Hoyer D, Heinicke E, Jaekel S, Tetschke F, Di Pietro Paolo D, Haueisen J, Schleussner E, Schneider U. 2009. Indices of fetal development derived from heart rate patterns. *Early Hum Dev*, 85 (6):379-386.
- Jänig W. 2006. Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Schaible HG, Hrsg. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Fünfte Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 132-181.
- Kähler C, Grimm B, Schleussner E, Schneider A, Schneider U, Nowak H, Vogt L, Seewald HJ. 2001. The application of fetal magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects (CHD). *Prenat Diagn*, 21 (3):176-182.
- Kariniemi V, Ahopelto J, Karp P, Katila T. 1974. The fetal magnetocardiogram. *J Perinat Med*, 2 (3):214-216.
- Koepchen HP. 1991. Behavioral influences, time order, and homeostatic feed-back in cardiorespiratory control [Vortrag]. In: Yoshikawa M, Uono M, Tanabe H, Ishikawa S, Hrsg. *New Trends in Autonomic Nervous System Research. Basic and Clinical Integration. Selected Proceedings of the 20th International Congress of Neurovegetative Research*, Tokyo, Japan, 10-14 September 1990. Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta Medica, 20-23.

- Lange S, Van Leeuwen P, Schneider U, Frank B, Hoyer D, Geue D, Grönemeyer D. 2009. Heart rate features in fetal behavioural states. *Early Hum Dev*, 85 (2):131-135.
- Lange S, Van Leeuwen P, Geue D, Hatzmann W, Grönemeyer D. 2005. Influence of gestational age, heart rate, gender and time of day on fetal heart rate variability. *Med Biol Eng Comput*, 43 (4):481-486.
- Loewy AD. 1990a. Anatomy of the Autonomic Nervous System: An Overview. In: Loewy AD, Spyer KM, Hrsg. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, Oxford: Oxford University Press, 3-16.
- Loewy AD. 1990b. Central Autonomic Pathways. In: Loewy AD, Spyer KM, Hrsg. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, Oxford: Oxford University Press, 88-103.
- Ludwig S. 2009. Exploration zeitlicher Abhängigkeiten verhaltenstypischer fetaler Herzfrequenzmuster – ein Beitrag zur pränatalen Diagnostik [Bachelorarbeit]. Jena: FH.
- Malik M, Camm A. 1993. Components of heart rate variability – what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72 (11):821-822.
- Malliani A, Lombardi F, Pagani M. 1994. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*, 71 (1):1-2.
- Malpas SC. 2002. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 282 (1):H6-20.
- May LE, Glaros A, Yeh HW, Clapp JF, Gustafson KM. 2010. Aerobic exercise during pregnancy influences fetal cardiac autonomic control of heart rate and heart rate variability. *Early Hum Dev*, 86 (4):213-217.
- Menéndez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Klinghammer L, Singer H, Moshage W, Daniel WG. 2001. Usefulness of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol*, 88 (3):334-336.
- Nijhuis I, ten Hof J. 1999. Development of fetal heart rate and behavior: indirect measures to assess the fetal nervous system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 87 (1):1-2.
- Nijhuis J. 1986. Behavioural states: concomitants, clinical implications and the assessment of the condition of the nervous system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 21 (5-6):301-308.
- Nijhuis J, Prechtl H, Martin CJ, Bots R. 1982. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev*, 6 (2):177-195.
- Peters M, Crowe J, Piéri J, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, Stinstra J, Shakespeare S. 2001. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J Perinat Med*, 29 (5):408-416.
- Pillai M, James D. 1990a. Behavioural states in normal mature human fetuses. *Arch Dis Child*, 65 (1 Spec No):39-43.
- Pillai M, James D. 1990b. The development of fetal heart rate patterns during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 76 (5 Pt 1):812-816.

- Porges SW, Furman SA. 2011. The Early Development of the Autonomic Nervous System Provides a Neural Platform for Social Behaviour: A Polyvagal Perspective. *Infant Child Dev*, 20 (1):106-118.
- Sadler TW. 1998. *Medizinische Embryologie*. Neunte Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 387-428.
- Schmidt H, Müller-Werdan U. 2002. Die autonome Dysfunktion kritisch kranker Patienten. *Internist* 43 (9):1099-1104.
- Schneider U, Fiedler A, Schröder B, Jaekel S, Stacke A, Hoyer D, Schleussner E. 2010. The effect of antenatal steroid treatment on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography (fMCG). *Early Hum Dev*, 86 (5):319-325.
- Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, Jaekel S, Liehr M, Haueisen J, Hoyer D. 2009. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol Meas*, 30 (2):215-226.
- Schneider U, Frank B, Fiedler A, Kaehler C, Hoyer D, Liehr M, Haueisen J, Schleussner E. 2008. Human fetal heart rate variability-characteristics of autonomic regulation in the third trimester of gestation. *J Perinat Med*, 36 (5):433-441.
- Schneider U, Fiedler A, Liehr M, Kähler C, Schleussner E. 2006. Fetal heart rate variability in growth restricted fetuses. *Biomed Tech (Berl)*, 51 (4):248-250.
- Spyer KM. 1990. The Central Nervous Organization of Reflex Circulatory Control. In: Loewy AD, Spyer KM, Hrsg. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, Oxford: Oxford University Press, 168-188.
- Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17:354-381.
- Tetschke F. 2009. Untersuchung der Dynamik von Herzfrequenzmustern während der fetalen Reifung – ein Beitrag zur pränatalen Diagnostik [Bachelorarbeit]. Jena: FH.
- Trepel M. 2008. *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*. Vierte Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 317-332.
- van Laar JO, Peters CH, Vullings R, Houterman S, Oei SG. 2009. Power spectrum analysis of fetal heart rate variability at near term and post term gestation during active sleep and quiet sleep. *Early Hum Dev*, 85 (12):795-798.
- Van Leeuwen P, Lange S, Geue D, Grönemeyer D. 2007. Heart rate variability in the fetus: a comparison of measures. *Biomed Tech (Berl)*, 52 (1):61-65.
- Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Grönemeyer D. 2003. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn*, 23 (11):909-916.

- Wakai R. 2004. Assessment of fetal neurodevelopment via fetal magneto-cardiography. *Exp Neurol*, 190 Suppl 1:S65-71.
- Wakai R, Wang M, Pedron S, Reid D, Martin CJ. 1993. Spectral analysis of antepartum fetal heart rate variability from fetal magnetocardiogram recordings. *Early Hum Dev*, 35 (1):15-24.
- Wernstedt J. 1989. Experimentelle Prozeßanalyse. Berlin (Ost): VEB Verlag Technik Berlin, 81-83.
- Ziehe A, Müller KR. 1998. TDSEP – an efficient algorithm for blind separation using time structure. In: Niklasson LF, Hrsg. 8th International Conference on Artificial Neural Networks 1998. Proceedings. Vol. 2: Skövde, Sweden, 2-4 September 1998, ICANN 98. London: Springer, 675-680.
- Ziemssen T, Süss M, Reichmann H. 2002. Die kardiovaskuläre Funktionsdiagnostik des autonomen Nervensystems – eine Einführung. *Neurophysiol Lab*, 24 (2):57-77.

8. Anhang

8.1 Studienunterlagen

8.1.1 Probandeninformation

UNIVERSITÄTSKLINIKUM JENA Universitätsfrauenklinik, Abteilung Geburtshilfe



Biomagnetische Untersuchungen bei schwangeren Frauen

Probandeninformation

Sehr geehrte Schwangere,

Vielen Dank für Ihr Interesse zur Teilnahme an der Untersuchung zur kombinierten Untersuchung der biologischen Magnetfelder von Herz und Gehirn beim ungeborenen Kind, die im Rahmen der Grundlagenforschung zur Reifung des Gehirns und Herzens an der Universitätsfrauenklinik, Abteilung Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit dem Biomagnetischen Zentrum und der Kinderklinik der Friedrich - Schiller - Universität Jena durchgeführt wird.

Ziel der geplanten Studie ist es, die Reifungsvorgänge der Gehirnfunktion sowohl bei der Verarbeitung von Tönen als auch der Steuerung der so genannten vegetativen Funktionen (insbesondere der Herzfrequenz) zu erforschen. Dabei soll gleichzeitig der Aktivitätszustand Ihres Kindes, der eine wesentliche Einflußgröße für die oben genannten Funktionen des Gehirns darstellt, mit dieser neuen Methode bestimmt werden.

Die Untersuchung umfasst zwei Teile: die ausführliche Ultraschalluntersuchung Ihres Kindes, wie Sie sie u. U. aus Ihrer Schwangerenberatung bereits kennen und die ‚biomagnetische Messung‘. Vor Beginn wird in einem Informationsgespräch geprüft, ob Sie an der Studie teilnehmen können (Überprüfung der ‚Ausschlußkriterien‘) und Sie werden um einige grundlegende Informationen zu dieser und vorherigen Schwangerschaften gebeten. Es folgt eine u. U. ca. 20 minütige CTG – Aufzeichnung. Diese und die Ultraschalluntersuchung von der Bauchdecke aus (sog. transabdominaler Ultraschall) finden in der Geburtshilflichen Ambulanz der Universitätsfrauenklinik Jena statt. Eine normale Ultraschalluntersuchung ist für das ungeborene Kind ohne jedes Risiko.

Die Aufzeichnung der biomagnetischen Aktivitäten beim ungeborenen Kind, die um ein vielfaches kleiner sind als die Magnetfelder unserer natürlichen Umgebung machen die Benutzung hochsensibler Sensoren (‘Antennen’) innerhalb eines magnetisch abgeschirmten Raumes (‘Meßkammer’) notwendig. Ein solches Messgerät steht uns im Biomagnetischen Zentrum der FSU Jena im neuen Klinikum Lobeda zur Verfügung. Es besteht die Möglichkeit mit dem klinikseigener Transport Sie in Begleitung nach der Ultraschalluntersuchung dorthin zu bringen. Sie werden nach Beendigung der Untersuchung wieder abgeholt. Selbstverständlich können Sie auch selbst und eigenverantwortlich in das biomagnetische Zentrum kommen.

Das angewendete Messverfahren ist für Sie und Ihr Kind nebenwirkungsfrei und ungefährlich. Den verschiedenen Untersuchungen liegt ein einheitliches Prinzip zugrunde, die passive Aufzeichnung von biomagnetischer Aktivität, wie sie im Körper natürlicherweise

durch die Reizung und Erregungsleitung in Nervengewebe und Herzmuskelgewebe vorkommt.

Die Messungen finden bei Ihnen während des Liegens in einer bequemen Position statt. Um optimale Meßbedingungen zu erhalten, ist es notwendig, das zu untersuchende Organ (Gehirn und Herz) beim ungeborenen Kind kurz vor Untersuchungsbeginn mittels Ultraschall zu lokalisieren. Das Messgerät ist schwenkbar in einer speziellen Vorrichtung aufgehängt und wird mit der Unterseite berührungsfrei Ihrer Bauchdecke so weit angenähert, dass ein bequemes Atmen ohne Berührung möglich ist.

Es ist für das Gelingen der Messungen wichtig, vorher alle metallischen Gegenstände vom Körper zu entfernen (Schmuck, Piercing, BH mit Metallreifen, Reißverschlüsse usw.) und möglichst ruhig zu liegen. Metallische Implantate oder Fremdkörper können die Messungen stören, sind ansonsten aber absolut ungefährlich. Während der Messung wird zeitgleich mittels kleiner, mit Kontaktpaste versehener Elektroden an Armen und Brustbein Ihr EKG abgeleitet. Außerdem ist es möglich, dass sich eine Begleitperson mit Ihnen zusammen im magnetisch abgeschirmten Raum befindet. Diese Kammer muss für die Zeit der Messung geschlossen werden.

Magnetokardiographie beim ungeborenen Kind

Die Aufzeichnung der kindlichen Herzaktivität erfolgt während der gesamten Meßdauer quasi parallel sowohl während der Ruhephasen als auch während der Phasen der Reizung durch Töne.

Insgesamt dauert diese Untersuchung etwa 40 Minuten. Sollte es in dieser Zeit zu Störungen Ihres Wohlbefindens kommen, wird die laufende Messung sofort unterbrochen.

Insgesamt muss auf Grund der unvermeidbaren Transportwege zwischen Klinik und Studienzentrum mit einer Gesamtdauer der Untersuchungen von etwa 2 Stunden gerechnet werden. Während dieser Zeiten sind Sie im Rahmen der allgemeinen betrieblichen Versicherung des Klinikums der FSU Jena versichert. Sollten Sie eigenverantwortlich anreisen, sind Sie nur im Rahmen der eigentlichen Untersuchung (Ankunft im Biomag) durch die allgemeine betriebliche Versicherung des Klinikums der FSU Jena versichert.

Am Ende wird Ihnen ein anonymisierter Fragebogen ausgehändigt, auf dem Sie gebeten werden, nach der Geburt Ihres Kindes bestimmte Angaben aus dem Mutterpaß einzutragen bzw. eintragen zu lassen und den Bogen an die Klinik zurückzuschicken. Die so erhobenen Daten dienen der Überprüfung einer möglichen Nutzbarkeit des angewandten Verfahrens in der klinischen Routine. Ihre Mitarbeit ist natürlich freiwillig.

Im Rahmen der Studie findet 1 Jahr nach der Geburt eine kostenlose Nachuntersuchung Ihres Kindes statt. Diese Untersuchung wird in der Kinderklinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena durchgeführt. Sie werden dann zur Terminvereinbarung angeschrieben.

Die im Zusammenhang mit der Untersuchung bei Ihnen erhobenen Daten werden unter der Maßgabe der ärztlichen Schweigepflicht behandelt und anonym statistisch ausgewertet.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass diese Untersuchungen reinen Forschungszwecken dienen, deren Ergebnisse keinerlei Einfluss auf Ihre Weiterbehandlung haben. Sollten sich aus der Ultraschalluntersuchung bisher nicht bekannte Hinweise ergeben, die für den weiteren Schwangerschaftsverlauf von Bedeutung sind, so informieren wir Ihren betreuenden Frauenarzt / Ihre Frauenärztin. Sie können die Teilnahme an dieser Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen ablehnen oder die Untersuchungen abbrechen. Ebenso führt eine Ablehnung der Teilnahme selbstverständlich zu keinerlei Nachteilen bezüglich Ihrer Betreuung in unseren Einrichtungen.

.....
Ort, Datum	Unterschrift der werdenden Mutter	Unterschrift Arzt

8.1.2 Einverständniserklärung

UNIVERSITÄTSKLINIKUM JENA Universitätsfrauenklinik Abteilung Geburtshilfe



Biomagnetische Untersuchungen bei schwangeren Frauen

Einverständniserklärung

Ich habe in einem ausführlichen Informationsgespräch Gelegenheit gehabt, mir ein Bild über die geplante kombinierte Untersuchung der biologischen Magnetfelder von Herz und Gehirn meines ungeborenen Kindes im Rahmen der Grundlagenforschung zu machen.

Ich wurde über die Ziele der geplanten Studie, den Umfang, Ablauf und die Methoden der Untersuchung aufgeklärt und willige in die Teilnahme ein. Eine ausführliche, schriftliche Information habe ich erhalten. Ich bin mit einer zusätzlichen CTG – und Ultraschalluntersuchung, dem Transport zum Biomagnetischen Zentrum, der Durchführung der mit mir vereinbarten Messungen und der Speicherung und anonymen Weiterverarbeitung der mit diesen Messungen in Zusammenhang stehenden Daten einverstanden. Weiterhin werde ich den mir ausgehändigten Bogen nach meiner Entbindung an das Klinikum zurücksenden. Ich bin mit einer Nachuntersuchung (1 Jahr nach Entbindung) und dem damit verbundenen neuropädiatischen Untersuchungen sowie den Schlafuntersuchungen meines Kindes einverstanden. Ich stimme zu, dass auch die Nachsorgedaten meines Kindes im Rahmen dieser Studie zur Speicherung und anonymen Weiterverarbeitung verwendet werden dürfen.

Meine Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Jena, den
Mutter / Probandin Aufklärender Arzt

8.1.3 Untersuchungsprotokoll (CRF)

CRF

Biomagnetische Untersuchungen zum Verlauf fetaler autonomer und zentralnervöser Reifung und dessen Störung durch Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) und Glucocorticoidgabe

Patientenidentifikationsnummer (Pat_ID)
(wird autom. vom PC vergeben)

Initialen und Geb.- Dat. der Mutter

--	--	--	--	--

Vo Na dd mm yy

Projektleitung

PD Dr. Dirk Hoyer
Biomagnetisches Zentrum Jena
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee
07740 Jena
Tel .03641/9325795
dirk.hoyer@biomag.uni-jena.de

OA Dr. Uwe Schneider
Frauenklinik
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Bachstraße
07740 Jena
Tel. 03641/ 933547
UWE.Schneider@med.uni-jena.de

Studienarzt : Dr. Uwe Schneider

Ansprechpartner:

Dr. Uwe Schneider
Frauenklinik
Friedrich Schiller Universität Jena
Bachstraße
07740 Jena
Tel.03641/ 933547
UWE.Schneider@med.uni-jena.de

Jana Ziegler
Frauenklinik
Friedrich Schiller Universität Jena
Bachstraße
07740 Jena
Tel. 03641/933259
JANA.Ziegler@med.uni-jena.de

Stammdaten

Pat_ID _____

Name der Mutter

Vorname der Mutter

Geburtsdatum der Mutter

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

d d m m y y y y

Straße, Hausnummer

PLZ ; Wohnort

Telefonnummer/ Handynummer

NL - Gynäkologe

Anrede, Titel, Name, Vorname

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Telefonnummer

Mailadresse

Behandelnder Gynäkologe

Anrede, Titel, Name, Vorname

Klinik

Straße, Hausnummer

PLZ, Ort

Telefonnummer

Mailadresse

_____ Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

_____ Unterschrift des Ausfüllers

allgemeine Ein- und Ausschlusskriterien

Pat_ID _____

Ist die Mutter älter als 18 Jahre ?

1 = nein
2 = ja☐

Liegt eine unterschriebene Einverständniserklärung zur Durchführung der Messung, zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen und der erhobenen Daten, sowie der Daten des ungeborenen Kindes und der Daten, welche im Zuge des Follow up's erhoben werden (studienspezifisch) vor ?

1 = nein
2 = ja☐

Ist das Gestationsalter bekannt ?

1 = nein
2 = ja☐

Liegt eine Mehrlingsschwangerschaft vor?

1 = nein
2 = ja☐

Liegt eine fetale Arrhythmie vor ?

1 = nein
2 = ja☐

Liegen kongenitale Fehlbildungen des Herzens oder des Gehirns vor ?

1 = nein
2 = ja☐

Liegen sonstige Fehlbildungen vor ? (Feindiagnostik)

1 = nein
2 = ja☐

Sind chromosomale Aberrationen bekannt ?

1 = nein
2 = ja☐

Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

Unterschrift des Ausfüllers

medizinische Grunddaten

Pat_ID _____

Gestationsalter bei Studieneintritt (SSW + Tage)

_____ +

1. Tag der letzten Regelblutung

Voraussichtlicher Entbindungstermin

Größe der Mutter _____ cm

Gewicht der Mutter _____ kg

Gravida ☐

Para ☐

Raucherin
1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Alkohol
1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Drogen
1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Vorerkrankungen
1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Wenn ja, bitte Frage nach Art der Erkrankung beantworten!

Welche Art der Vorerkrankungen liegen vor ?

- 1) kardiologisch
- 2) pulmonal
- 3) endokrinologisch
- 4) rheumatisch/ Kollagenose
- 5) Koagulopathie / Thrombophilie
- 6) Sonstige, bitte näher bezeichnen

☐

Werden aufgrund von Vorerkrankungen Medikamente eingenommen ?

- 1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Wenn ja, welche

Datum der Erhebung= Aufnahmedatum der Pat. in die Studie

Unterschrift des Ausfüllers

Ein- und Ausschlusskriterien/ Confounder 1. Messung Pat_ID _____		Messungs_ID MKG _____ Messungs_ID MEG _____
Kommt die Patientin von Station 2 der Frauenklinik Jena ?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Gestationsalter bei Messung (SSW + Tage)	_____ + _____	
Werden herzwirksame Medikamente eingenommen (z. B. Beta-2-Mimetika/ Beta-Blocker) ?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, welche _____		
Liegt eine Diabetes mellitus oder eine Gestationsdiabetes vor ?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Hat die Probandin Wehentätigkeit?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Steht die Probandin unter der Geburt ?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Wurden geburtshilfliche Diagnosen, die eine unverzügliche Entbindung oder Bettruhe erfordern, bzw. eine Kontraindikation für den Transport zum Meßlabor darstellen (Bsp. Vorzeitiger Blasensprung, plazentare Komplikationen, Blutungen, Plazenta praevia, Präeklampsie)?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Liegen Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenzregistrierung (CTG: Fischer Score < 8, Akzelerationsverlust, Dezelerationen) vor?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Liegen hochpathologische Veränderungen der feto – plazento – maternalen Dopplerparameter, die eine Entbindungsindikation darstellen oder die kontinuierliche Überwachung in der Entbindungsklinik erfordern, vor ?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Droht der Probandin eine Frühgeburt, welche jedoch therapiert wurde/wird?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Liegt eine intrauterine Wachstumsretardierung vor ?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Wurde Glucocorticoid gegeben?	1 = nein 2 = ja	<input type="checkbox"/>
Wenn ja, dann bitte Datum angeben!		
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1; border-bottom: 1px solid black; margin-right: 10px;"></div> <div style="text-align: center;"> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 150px;"> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 150px; font-size: 0.8em;"> ddmmyyyy </div> </div> </div>		
Datum und Uhrzeit der Messung _____	Unterschrift des Ausfüllers _____	

Biomagnetische Untersuchung

MKG / MEG

Messungs_ID MKG

Pat_ID

Messungs_ID MEG

Lage des Kindes

- 1 = I. SL
2 = II. SL
3 = I. BEL
4 = II. BEL
5 = QL

☐

normofrequente kindliche Herzaktion

- 1 = nein (Studienabbruch)
2 = ja

☐

Abstand des Kopfes

cm

Abstand des Herzens

cm

Mütterliches EKG – Signal vorhanden ?

- 1 = nein
2 = ja

☐

Dauer des MKG

min

Sind Besonderheiten bei der MKG - Messung
(z.B. Unwohlsein der Pat., Wehen ect.) aufgefallen?

- 1 = nein
2 = ja

☐

Wenn ja, welche

Wurde ein MEG durchgeführt?

- 1 = nein
2 = ja

☐

Dauer des MEG

min

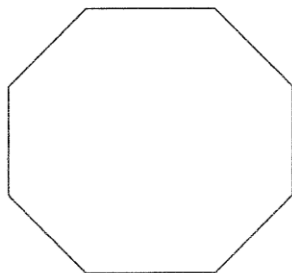
Sind Besonderheiten bei der MEG – Messung (z.B.
Unwohlsein der Pat., Wehen, Aktivität des Kindes ect.)
aufgefallen?

- 1 = nein
2 = ja

☐

Wenn ja, welche

Lage des Kindes

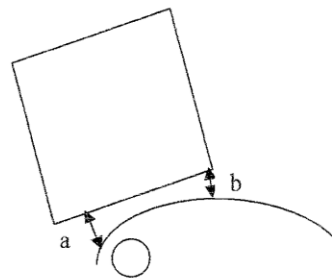


Lage Herz



Lage des Kopfes

Abstand des Kryo vom Bauch



a =
b =

Datum und Uhrzeit des MKG / MEG

Unterschrift des Ausfüllers

fMKG-fMEG – Studie (Biomag)
Bitte an Dr. Schneider oder Frau Ziegler
(Frauenklinik Jena) weiterleiten !

Neonatales Outcome

Pat_ID _____

HINWEIS

Alle erforderlichen Daten, können Sie Ihren Mutterpass entnehmen ! Selbstverständlich sind wir Ihnen gern behilflich.

Wo haben Sie entbunden ?

Klinik _____
 Straße, Hausnummer _____
 PLZ, Ort _____

Geburtsdatum des Kindes _____

Schwangerschaftsalter bei Geburt _____ + _____

Geschlecht des Kindes
 1 = männlich ☐
 2 = weiblich

Geburtsmodus
 1 = spontan ☐
 2 = Sectio
 3 = Zange / VE

Lage des Kindes
 1 = SL ☐
 2 = BEL
 3 = QL

Geburtsgewicht des Kindes _____ g

Geburtsgröße des Kindes _____ cm

Kopfumfang des Kindes _____ cm

APGAR Wert nach 5 min Lebenszeit _____

APGAR Wert nach 10 min Lebenszeit _____

Datum der Erhebung _____

Unterschrift _____

fMKG-fMEG – Studie (Biomag)
Bitte an Dr. Schneider oder Frau Ziegler
(Frauenklinik Jena) weiterleiten !

Neonatales Outcome

Pat_ID _____

ph-Wert der Nabelarterie _____

Verlegung in Kinderklinik ?

1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Wenn ja, Aufenthaltsdauer in Tagen angeben! _____

Sollte das Kind in eine Kinderklinik verlegt wurden sein, geben Sie bitte Name und Anschrift dieser an !

Klinik _____

Straße, Hausnummer _____

PLZ, Ort _____

Beatmung nach der Geburt ?

1 = nein
2 = ja
88 = unklar
99 = keine Angaben

☐

Wenn ja, wie lange dauerte die Beatmung? _____

Bitte geben Sie Ihren Kinderarzt an ! Danke.

Anrede, Titel, Name, Vorname _____

Straße, Hausnummer _____

PLZ, Ort _____

Telefonnummer _____

Bitte geben Sie Ihre aktuelle Wohnanschrift an ! Danke.

Name / Vorname der Mutter _____

Straße , Hausnummer _____

PLZ ; Wohnort _____

Telefonnummer/ Handynummer _____

Datum der Erhebung _____

Unterschrift _____

8.2 Ergebnisse der linearen Regression

Aufgrund der vielen signifikanten Ergebnisse in der linearen Regression erfolgt hier deren tabellarische Auflistung. Für jeden AKF-Parameter sind der p-Wert (Signifikanz), das korrigierte R^2 und – bei p-Werten $\leq 0,05$ – die Richtung seiner Entwicklung im Gestationsverlauf (positiver oder negativer Anstieg der Regressionsgeraden) angegeben. Um den Vergleich der vagalen und sympathischen HRV-Zeit- und Frequenzparameter zu erleichtern, sind die Ergebnisse für RMSSD und $\ln(\text{HF})$ sowie für SDNN, $\ln(\text{LF})$ und $\ln(\text{VLF})$ jeweils direkt untereinander aufgeführt und Übereinstimmungen rot markiert.

8.2.1 Ergebnisse der 30-minütigen Ausgangsdatensätze

RR-AKF (30 min)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R^2	Entwicklung
Area_TOTAL	0,011	0,049	→
Area_0_20	< 0,001	0,098	→
Area_20_75	0,154	0,009	-
Area_75_180	0,010	0,050	→
Area_180_300	0,021	0,038	→
Corr_10	< 0,001	0,148	→
Perc_20	0,043	0,028	→
Perc_40	0,009	0,051	→
Perc_60	0,104	0,015	-
Perc_80	0,889	-0,009	-

SDNN-AKF (30min)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R^2	Entwicklung
Area_TOTAL	0,019	0,040	→
Area_0_20	0,006	0,058	→
Area_20_75	0,339	0,000	-
Area_75_180	0,003	0,074	→
Area_180_300	0,018	0,040	→
Corr_10	0,045	0,027	→
Perc_20	0,002	0,072	→
Perc_40	0,004	0,065	→
Perc_60	0,012	0,046	→
Perc_80	0,459	-0,004	-

RMSSD-AKF (30 min)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R^2	Entwicklung
Area_TOTAL	0,003	0,070	→
Area_0_20	0,021	0,038	→
Area_20_75	0,058	0,023	-
Area_75_180	0,008	0,053	→
Area_180_300	0,001	0,080	→
Corr_10	0,007	0,054	→
Perc_20	0,005	0,061	→
Perc_40	0,221	0,005	-
Perc_60	0,023	0,036	→
Perc_80	0,197	0,006	-

$\ln(\text{LF})$ -AKF (30 min)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R^2	Entwicklung
Area_TOTAL	0,985	-0,009	-
Area_0_20	< 0,001	0,130	→
Area_20_75	0,224	0,004	-
Area_75_180	0,360	-0,001	-
Area_180_300	0,300	0,001	-
Corr_10	< 0,001	0,148	→
Perc_20	0,439	-0,004	-
Perc_40	0,002	0,074	→
Perc_60	< 0,001	0,097	→
Perc_80	0,057	0,023	-

$\ln(\text{HF})$ -AKF (30 min)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R^2	Entwicklung
Area_TOTAL	0,255	0,003	-
Area_0_20	0,011	0,048	→
Area_20_75	0,990	-0,009	-
Area_75_180	0,378	-0,002	-
Area_180_300	0,146	0,010	-
Corr_10	0,001	0,083	→
Perc_20	0,698	-0,008	-
Perc_40	0,733	-0,008	-
Perc_60	0,310	0,000	-
Perc_80	0,389	-0,002	-

$\ln(\text{VLF})$ -AKF (30 min)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R^2	Entwicklung
Area_TOTAL	0,077	0,019	-
Area_0_20	0,988	-0,009	-
Area_20_75	0,577	-0,006	-
Area_75_180	0,026	0,035	→
Area_180_300	0,227	0,004	-
Corr_10	0,979	-0,009	-
Perc_20	0,069	0,020	-
Perc_40	0,080	0,018	-
Perc_60	0,838	-0,009	-
Perc_80	0,862	-0,009	-

8.2.2 Ergebnisse der 10-minütigen Herzfrequenzmuster

RR-AKF (fHRP I)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,905	-0,027	-
Area_0_20	0,560	-0,018	-
Area_20_75	0,795	-0,025	-
Area_75_180	0,945	-0,027	-
Area_180_300	0,715	-0,023	-
Corr_10	0,243	0,011	-
Perc_20	0,773	-0,025	-
Perc_40	0,342	-0,002	-
Perc_60	0,499	-0,014	-
Perc_80	0,226	0,013	-

RR-AKF (fHRP II)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,116	0,017	-
Area_0_20	0,025	0,046	→
Area_20_75	0,791	-0,011	-
Area_75_180	0,468	-0,005	-
Area_180_300	0,050	0,033	→
Corr_10	0,004	0,082	→
Perc_20	0,603	-0,008	-
Perc_40	0,266	0,003	-
Perc_60	0,082	0,023	-
Perc_80	0,670	-0,009	-

RMSSD-AKF (fHRP I)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,344	-0,002	-
Area_0_20	0,054	0,072	-
Area_20_75	0,490	-0,014	-
Area_75_180	0,765	-0,025	-
Area_180_300	0,190	0,020	-
Corr_10	0,044	0,081	→
Perc_20	0,619	-0,020	-
Perc_40	0,482	-0,013	-
Perc_60	0,101	0,046	-
Perc_80	0,029	0,098	→

RMSSD-AKF (fHRP II)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,027	0,045	→
Area_0_20	0,142	0,014	-
Area_20_75	0,578	-0,008	-
Area_75_180	0,026	0,045	→
Area_180_300	0,071	0,026	-
Corr_10	0,028	0,044	→
Perc_20	0,534	-0,007	-
Perc_40	0,153	0,012	-
Perc_60	0,114	0,013	-
Perc_80	0,874	-0,011	-

ln(HF)-AKF (fHRP I)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,357	-0,003	-
Area_0_20	0,034	0,092	→
Area_20_75	0,233	0,012	-
Area_75_180	0,908	-0,027	-
Area_180_300	0,668	-0,022	-
Corr_10	0,030	0,097	→
Perc_20	0,033	0,093	→
Perc_40	0,722	-0,023	-
Perc_60	0,554	-0,017	-
Perc_80	0,994	-0,027	-

ln(HF)-AKF (fHRP II)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,009	0,066	→
Area_0_20	0,011	0,061	→
Area_20_75	0,769	-0,011	-
Area_75_180	0,014	0,057	→
Area_180_300	0,006	0,074	→
Corr_10	0,006	0,074	→
Perc_20	0,448	-0,005	-
Perc_40	0,181	0,009	-
Perc_60	0,152	0,012	-
Perc_80	0,245	0,004	-

SDNN-AKF (fHRP I)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,484	-0,013	-
Area_0_20	0,129	0,036	-
Area_20_75	0,312	0,001	-
Area_75_180	0,114	0,041	-
Area_180_300	0,427	-0,009	-
Corr_10	0,006	0,165	→
Perc_20	0,778	-0,025	-
Perc_40	0,205	0,017	-
Perc_60	0,057	0,070	-
Perc_80	0,004	0,184	→

SDNN-AKF (fHRP II)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,085	0,023	-
Area_0_20	< 0,001	0,223	→
Area_20_75	0,435	-0,004	-
Area_75_180	0,797	-0,011	-
Area_180_300	0,115	0,017	-
Corr_10	0,000	0,160	→
Perc_20	0,152	0,012	-
Perc_40	0,580	-0,008	-
Perc_60	0,825	-0,011	-
Perc_80	0,421	-0,004	-

ln(LF)-AKF (fHRP I)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,938	-0,027	-
Area_0_20	0,196	0,019	-
Area_20_75	0,464	-0,012	-
Area_75_180	0,317	0,001	-
Area_180_300	0,228	0,013	-
Corr_10	0,077	0,058	-
Perc_20	0,488	-0,014	-
Perc_40	0,510	-0,015	-
Perc_60	0,081	0,055	-
Perc_80	0,018	0,118	→

ln(LF)-AKF (fHRP II)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,025	0,046	→
Area_0_20	0,001	0,109	→
Area_20_75	0,286	0,002	-
Area_75_180	0,029	0,043	→
Area_180_300	0,321	0,000	-
Corr_10	0,004	0,084	→
Perc_20	0,840	-0,011	-
Perc_40	0,773	-0,011	-
Perc_60	0,256	0,004	-
Perc_80	0,673	-0,010	-

ln(VLF)-AKF (fHRP I)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,112	0,042	-
Area_0_20	0,301	0,003	-
Area_20_75	0,320	0,000	-
Area_75_180	0,080	0,056	-
Area_180_300	0,487	-0,014	-
Corr_10	0,238	0,011	-
Perc_20	0,046	0,079	→
Perc_40	0,621	-0,020	-
Perc_60	0,715	-0,023	-
Perc_80	0,343	-0,002	-

ln(VLF)-AKF (fHRP II)

AKF-Parameter	p-Wert	korr. R ²	Entwicklung
Area_TOTAL	0,130	0,015	-
Area_0_20	0,144	0,013	-
Area_20_75	0,061	0,029	-
Area_75_180	0,418	-0,004	-
Area_180_300	0,033	0,041	→
Corr_10	0,038	0,038	→
Perc_20	0,620	-0,009	-
Perc_40	0,599	-0,008	-
Perc_60	0,105	0,019	-
Perc_80	0,215	0,006	-

Lebenslauf

Name: Ulrike Wallwitz

Geburtsdatum: 21.10.1987

Geburtsort: Jena

Schulbesuch:

1998-2006 Geschwister-Scholl-Gymnasium Taucha

2006 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

2006-2012 Studium der Humanmedizin an der FSU Jena

Wissenschaftliche Tätigkeit:

2009-2012 Mitarbeit in der AG „Fetaler Biomagnetismus“ am Biomagnetischen Zentrum des Universitätsklinikums Jena

Publikationen:

1. Wallwitz U, Schneider U, Nowack S, Feuker J, Bauer S, Rudolph A, Hoyer D. 2012. Development of integrative autonomic nervous system function: an investigation based on time correlation in fetal heart rate patterns. J Perinat Med, 40 (6):659-668.
2. Schneider U, Wallwitz U, Rudolph A, Tetschke F, Bauer S, Schleussner E, Hoyer D. 2012. Autonomic rhythms in the human fetus studied by short and long term correlations in fetal heart rate patterns. Biomed Tech (Berl).
3. Hoyer D, Nowack S, Bauer S, Tetschke F, Ludwig S, Moraru L, Rudolph A, Wallwitz U, Jeanicke F, Haueisen J, Schleussner E, Schneider U. 2012. Fetal development assessed by heart rate patterns – Time scales of complex autonomic control. Comput Biol Med, 42 (3):335-41.

Danksagung

Ich bedanke mich bei meinen Betreuern Prof. Dr. Dirk Hoyer und Dr. Uwe Schneider für die intensive, unkomplizierte und engmaschige Zusammenarbeit, die eine zügige Bearbeitung des Themas ermöglicht und mir geholfen hat, die Brücke von der signalanalytischen Methodenentwicklung hin zur physiologischen Bedeutung und klinischen Relevanz der fetalen HRV-Analyse zu schlagen. Sowohl für den methodischen als auch für den medizinischen Aspekt meiner Arbeit hatte ich stets zuverlässige Ansprechpartner, die mir mit konstruktiver Kritik, neuen Ideen und aufmunternden Worten hilfreich zur Seite standen. Eine solche Betreuungssituation ist nicht selbstverständlich und ich verdanke ihr einen Großteil der vorliegenden Arbeit.

Großer Dank gilt zudem den zahlreichen Mitarbeitern, Doktoranden, Praktikanten und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Fetaler Biomagnetismus“ und des Biomagnetischen Zentrums. Insbesondere möchte ich mich bedanken bei: Angelika Stacke für das warme Willkommenheißen im „Biomag“ und das Einweihen in die Durchführung und Nachbereitung der Messungen; Jana Ziegler für die Organisation der Probandenrekrutierung und Datenverwaltung; Stefan Clauss und Dr. Ralph Huonker für ihre Geduld mit technisch unerfahrenen Medizinstudentinnen; Samuel Nowack fürs „Immer-da-sein-und-weiterhelfen-können“; Anja Rudolph und Franziska Jaenicke für die nette Zusammenarbeit sowie allen ehemaligen und aktuellen Doktorandinnen der Arbeitsgruppe; Janine Feuker, Stephan Bauer, Florian Tetschke und Stefan Ludwig für die Hilfe bei der Methodenentwicklung; Tina Radtke und Uwe Schulze für ihre Hilfe bei der Durchführung der Messungen.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für ihr Interesse an meiner Arbeit, die immerwährende Unterstützung und ihr Verständnis für den gelegentlich aufgetretenen Zeitmangel. Besonderer Dank gilt Philipp, dem diese Arbeit gewidmet ist.

Zuletzt möchte ich mich bei denjenigen Frauen bedanken, ohne die diese Arbeit im Speziellen und die fetale HRV-Analyse im Allgemeinen nie möglich wären: den zahlreichen freiwilligen Probandinnen, die durch die Teilnahme an unseren Messungen ihr Interesse an der pränatalmedizinischen Forschung gezeigt haben. Ich wünsche ihnen und ihren Kindern alles Gute.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. ing. Dirk Hoyer

- OA Dr. med. Uwe Schneider,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den